

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-509193
(P2024-509193A)

(43)公表日 令和6年2月29日(2024.2.29)

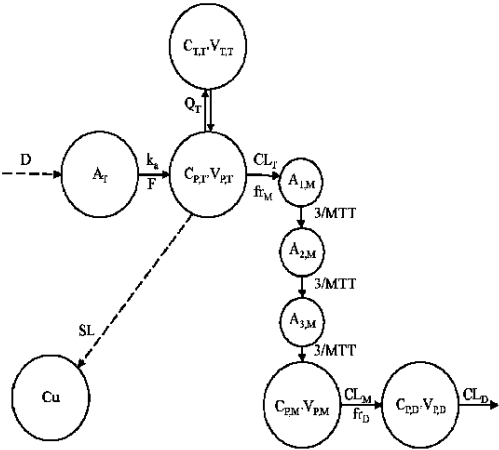
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/132 (2006.01)	A 6 1 K	31/132	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全79頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-553584(P2023-553584)				
(86)(22)出願日	令和4年3月4日(2022.3.4)				
(85)翻訳文提出日	令和5年10月24日(2023.10.24)				
(86)国際出願番号	PCT/US2022/019025				
(87)国際公開番号	WO2022/187709				
(87)国際公開日	令和4年9月9日(2022.9.9)				
(31)優先権主張番号	63/157,539				
(32)優先日	令和3年3月5日(2021.3.5)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	521550404 フィリーラ ニュー ジーランド リミテ ッド ニュージーランド国 1 0 2 1 オークラ ンド, グレー リン, クラマー ロード 2				
(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策				
(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹				
(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏				
(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔				
(74)代理人	230113332 弁護士 山本 健策				
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 銅障害の処置

(57)【要約】

本開示は、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩を含む組成物、ならびに、銅関連疾患、障害および状態の防護および処置におけるそれらの使用のための方法に関する。本発明の1つの目的は、ヒトへの曝露／バイオアベイラビリティにおいて、例えばウィルソン病の処置のための以前に承認された形態のトリエチレントラミンと同等の、トリエチレントラミンニコハク酸塩の用量および剤形を提供することである。トリエチレントラミンニコハク酸塩は、トリエンチンの代替的な優れた塩の形である。これは、より安定であり、より良好な分布および良好な活性を持つ。

FIGURE 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

単一の固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩を含有する単回用量のカプセル剤または錠剤を含む製造物品であって、前記固定用量が、約 350 mg、約 584 mg および約 701 mg のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩からなる群から選択される、製造物品。

【請求項 2】

銅キレート剤で処置可能な疾患を持つ患者に前記固定用量を投与するよう使用者に指示する添付文書をさらに含む、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 3】

銅キレート剤で処置可能な前記疾患が、過剰な銅によって特徴付けられる、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 4】

前記疾患が、ウィルソン病、心不全、糖尿病性心筋症、真性糖尿病、アルツハイマー病、パーキンソン病、特発性肺線維症、がんおよび銅毒性からなる群から選択される、請求項 2 に記載の製造物品。

【請求項 5】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の 1 回または複数回の 1 日用量と等しい数の固定用量カプセル剤を含み、前記 1 日用量が、1 日当たり約 1050 mg ～ 1 日当たり約 2300 mg、1 日当たり約 1400 mg ～ 1 日当たり約 3500 mg、1 日当たり約 2300 mg か～ら 1 日当たり約 2800 mg、および 1 日当たり約 2800 mg ～ 1 日当たり約 5600 mg のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩からなる群から選択され、必要に応じて、前記固定用量が、約 350 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 584 mg、約 600 mg および約 701 mg のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 6】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、少なくとも約 95 % の純度を有する、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 7】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、少なくとも約 99 % の純度を有する、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 8】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の結晶形である、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 9】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩無水物である、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 10】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の前記固定用量が、約 350 mg である、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 11】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の前記固定用量が、約 584 mg である、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 12】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の前記固定用量が、約 600 mg である、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 13】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の前記固定用量が、約 700 mg である、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 14】

前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、カプセル剤の形カプセル剤の形である、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 1 5】

前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、錠剤の形である、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 1 6】

前記カプセル剤または錠剤が、ブリスターパックにパッケージングされている、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 1 7】

前記カプセル剤または錠剤が、ボトルにパッケージングされている、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 1 8】

前記カプセル剤または錠剤が、遅延放出を提供するために製剤化される、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 1 9】

前記カプセル剤または錠剤が、持続放出を提供するために製剤化される、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 2 0】

前記カプセル剤または錠剤が、前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の吸収改善を提供する薬物動態エンハンサー（P K E）と組み合わせて製剤化される、請求項 1 に記載の製造物品。

【請求項 2 1】

銅キレート剤で処置可能な疾患を持つ対象を管理する方法であって、前記対象に、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩を投与するステップを含み、前記固定用量が、約 3 5 0 ～約 7 0 0 ミリグラムの範囲に及ぶ、方法。

【請求項 2 2】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の前記固定用量が、約 3 5 0 m g、4 0 0 m g、約 5 0 0 m g、約 6 0 0 m g または約 7 0 0 m g である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、前記対象に、1 日当たり約 1 0 5 0 m g ～1 日当たり約 2 3 0 0 m g、1 日当たり約 1 4 0 0 m g ～1 日当たり約 3 5 0 0 m g、1 日当たり約 2 3 0 0 m g ～1 日当たり約 2 8 0 0 m g、1 日当たり約 2 4 0 0 m g ～1 日当たり約 3 0 0 0 m g、および 1 日当たり約 2 8 0 0 m g ～1 日当たり約 5 6 0 0 m g の範囲に及ぶ量で投与される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、少なくとも約 9 5 % 純粋である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、少なくとも約 9 9 % 純粋である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の結晶形である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩無水物である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩多形である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

10

20

30

40

50

前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、経口投与用のカプセル剤の形である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、経口投与用の錠剤の形である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記対象がヒトである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記疾患の 1 つまたは複数の症状または診断マーカーが低減する、請求項 2 1 に記載の方法。

10

【請求項 3 3】

前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、前記対象において銅価含有量を低下させるおよび／または細胞内銅を低減させる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、総銅を低減させる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、細胞内銅を低減させる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 6】

銅キレート剤で処置可能な前記疾患が糖尿病を含み、糖尿病の 1 つまたは複数の症状が、前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩によって緩和される、請求項 2 1 に記載の方法。

20

【請求項 3 7】

前記糖尿病が 2 型糖尿病であり、前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩によって緩和される前記症状が左心室肥大である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

銅キレート剤で処置可能な前記疾患が、糖尿病性心筋症を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

銅キレート剤で処置可能な前記疾患が心臓疾患を含み、心臓疾患の 1 つまたは複数の症状が、前記固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩によって緩和される、請求項 2 1 に記載の方法。

30

【請求項 4 0】

前記心臓疾患が心不全を含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

銅キレート剤で処置可能な前記疾患が、ウィルソン病を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記投与するステップが、炎症または血管漏出を軽減するまたは予防する 1 種または複数の薬物の投与をさらに含む、請求項 2 1 に記載の方法。

40

【請求項 4 3】

前記血管が、毛細管である、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記固定用量投与が 1 日当たり 2 回である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記固定用量が、1 日当たり 1 ～ 4 回投与される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 4 6】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩と、N-アセチルアミノトランスフェラーゼの阻害剤とを含む、製造物品。

50

【請求項 47】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩と、スベルミン／スベルミジン N-アセチルトランスフェラーゼ (SSAT1) の阻害剤とを含む、製造物品。

【請求項 48】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩と、スベルミン／スベルミジン N-アセチルトランスフェラーゼ (SSAT2) の阻害剤とを含む、製造物品。

【請求項 49】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩と、吸収増大のための膜透過性のエンハンサーとして作用する、ベルガモチン、マリングニン (maringenin)、ケルセチン、他のソラレン、ピペリンまたはテトラヒドロピペリンを含むポリアミン膜輸送のプロモーターとを含む、製造物品。

10

【請求項 50】

前記固定用量トリエチレンテトラミンニコハク酸塩カプセル剤または錠剤が、室温で少なくとも約 12 か月の保存可能期間を有する、請求項 1 または 5 に記載の製造物品。

【請求項 51】

前記保存可能期間にわたる前記トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の最低純度が少なくとも約 98.5 % であり、約 0.5 % を上回る分解生成物がなく、約 0.1 % を上回る新たな未同定の不純物がない、請求項 50 に記載の製造物品。

【請求項 52】

前記保存可能期間が約 12 か月である、請求項 50 に記載の製造物品。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

本発明は、固定用量トリエチレンテトラミンニコハク酸塩製剤、ならびに、銅キレート剤で処置可能な疾患、状態および障害の処置、予防または回復におけるそれらの使用に関係する。

【0002】

参照による組み込み

すべての米国特許、米国特許出願公開、外国特許、外国および PCT 公開出願、論文ならびに本明細書において注記される他の文書、参考文献および刊行物、ならびにそれらから発行する任意の特許（単数または複数）において引用文献として収載されているものすべては、これにより参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。組み込まれている情報は、すべての文章および他の内容が本出願内で繰り返され、出願された通りの本出願の文章および内容の一部として扱われるかのように、本出願の一部と同等である。

30

【背景技術】

【0003】

背景

以下は、本発明を理解する際に有用となり得る情報を含む。これは、情報のいずれかが、現在記述されているまたは特許請求されている発明の先行技術であるまたはそれらに関係があること、あるいは具体的にまたは暗黙的に参照されているいずれかの刊行物または文書が、記述されているまたは特許請求されている発明の特許性を評価する際に使用され得る先行技術または参考文献であることの許可ではない。

40

【0004】

銅は、生細胞における多数の生物学的プロセスに関与する必須微量元素である。ヒトプロテオームの解析は、54 種の銅結合タンパク質を同定しており、そのうちの 12 種が銅輸送体であり、およそ半分が酵素であり、1 種（抗酸化剤 1 銅シャペロン、ATOX1）が転写因子である。銅結合タンパク質は、シトクロムオキシダーゼ、銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ、リシルオキシダーゼ、チロシナーゼおよびドーパミンベーターモノオキシゲナーゼを含み、これらは、ミトコンドリア呼吸、抗酸化防御、細胞外マト

50

リックス架橋、色素沈着および神経伝達物質の生合成のような極めて重要な生物学的プロセスにそれぞれ関与する。銅恒常性の遺伝性障害に関与する酵素に特に重点を置いた、銅要求酵素の一覧は、Horn N., et al. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: Choosing the right compounds in the right combinations at the right time. J. Inorg. Biochem. 2019;190:98-112において見ることができる。体内の銅の大部分は、肝臓、腎臓、心臓および脳等の高い代謝活性を持つ臓器に位置しており、血清中の総銅はおよそ5%であり、そのうち最大95%がセルロプラスミンと結合している。

【0005】

未結合の銅は、強力な抗酸化剤として挙動して、高反応性ヒドロキシルラジカルの形成を触媒し、DNA、タンパク質および脂質損傷につながる。したがって、細胞の銅濃度は、吸収、排泄およびバイオアベイラビリティの複雑な恒常性維持機構によって微細に調節されることが必要である。

【0006】

胃腸管で吸収されると、銅は血液に到達し、そこでほとんどがセルロプラスミンと結合する。細胞膜に位置する銅輸送体1 (CTR1、SLC31A1) は、主な銅輸入タンパク質である。細胞内で、種々の金属シャペロンが銅を受け取り、特異的な位置へ送達する。ATPアーゼ銅輸送アルファ (ATP7A) およびATPアーゼ銅輸送ベータ (ATP7B) は、銅恒常性において中心的な役割を果たすものであり、分泌経路への銅送達および細胞からの過剰な銅の排出のために必要とされる。銅恒常性の異常調節は、いくつかの疾患の病因と関連するとされてきた。Brewer G.J., Copper in medicine. Curr. Opin. Chem. Biol. 2003;7:207-212; Bandmann O., et al. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol. 2015;14:103-113を参照されたい。

【0007】

キレート剤は、その構造、特に原子／イオンにより、選択的に結合することができ、概して安定で複雑な環状構造の形成を伴う、化学的化合物である。銅過負荷毒性および臨床的に有意な銅欠乏はほとんど、ウィルソン病 (銅過負荷) およびメンケス病 (銅欠乏) 等の銅輸送体の遺伝的欠陥と関連している。しかしながら、銅は酸化還元生化学において必須の触媒補因子であり、その不對分布につながる銅恒常性異常は、糖尿病、神経障害およびがんを含むいくつかの障害と関連しているとされてきた。

【0008】

ウィルソン病は、体内の過剰な銅につながるATP7B遺伝子 [18, 24] の両方の複製における突然変異によって引き起こされる常染色体劣性疾患であり、肝不全、振戦および他の神経症状を含む一連の臨床的兆候によって特徴付けられる。したがって、銅レベルの増大を管理するために、ウィルソン病患者は、D-ペニシラミン (DPA)、トリエンチン塩酸塩およびテトラチオモリブデン酸塩を含む、銅を減退させる異なる作用物質で処置されてきた。ウィルソン病のための銅キレート化療法の目標は、組織内に蓄積される銅を除去すること (脱銅段階) および再蓄積を防止すること (維持段階) である。DPAは1956年に導入された。これは、組織の銅貯蔵を動員し、過剰な銅の尿中への排泄を促進する、ジメチル化システインである。DPA (Cuprimine (登録商標) およびDepen (登録商標) として販売されている) は、ウィルソン病 (銅を体内で凝結させ、重篤な症状をもたらす得る遺伝性状態) およびシスチン尿症 (腎臓結石につながり得る遺伝性状態) を処置するために使用される第一選択療法である。しかしながら、これは、胃／腹痛、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、味覚の減少、そう痒または発疹、耳鳴 (耳鳴り)、口内炎、創傷治癒の不良および皮膚のシワの増大を含む若干数の重篤な副作用を有する。加えて、銅平衡のこの回復に、神経症状の改善が続くことはない。代わりに、DPA処置は、脳の銅レベルの想定される増大によると考えられている患者の神経症状を悪化させる原因になり得る。Brewer G.J., et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillam

10

20

30

40

50

ine therapy. Arch. Neurol. 1987;44:490-493.さらに、DPAの使用は、血液学および腎毒性によって限定されてきており (Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. Med. (Baltim.) 1992;71:139-164)、1980年にはトリエンチン等の代替的な抗銅剤が使用されるようになった。Walshe J.M. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet. 1982;1:643-647.トリエンチンとしても公知であるトリエチレンテトラミン (TETA) は、DPA不耐性を示すウィルソン病患者の処置のための塩酸塩の塩として具体的に導入された。同上。トリエンチン二塩酸塩は、DPAと比較して改善された安全性プロファイルを有するが、より低い銅尿毒性効果を有する。

【0009】

アルツハイマー病 (AD) は、老人斑および神経原線維変化を含む認識可能な病理学的マーカーとともに進行性の記憶喪失、言語障害、失見当識によって特徴付けられる、認知症の最も一般的な形態である。分子的な観点から、ADは、最終的に神経細胞脱落につながる、脳内に蓄積されるβ-アミロイドタンパク質の細胞外沈着物によって特徴付けられる。斑におけるβ-アミロイドの凝縮は、新皮質組織における高濃度のCu (II) およびZn (II) と関連しており、したがって、ADの発症および／または進行における金属の不均衡の役割を示唆している。その上、β-アミロイドは、Cu (II) と結合してCu (I) に還元し、H₂O₂の形成を伴う分子酸素への電子移動を誘発して、アポトーシス細胞死および潜在的に酸化ストレスに関連する他の負の転帰につながる。AD患者の脳脊髄液中の銅レベルは、対照よりも2.2倍高く、脳内および脳脊髄液中でセルロプラスミンのレベル増大が観測されている。Basun H., et al. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. Sect. 1991;3:231-258. ADのトランスジェニックマウスモデルに対して実施された死後分析は、金属キレート化剤がβ-アミロイドタンパク質過剰を減衰させ得ることを実証した。Cherny R.A., et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. Neuron. 2001;30:665-676; Dedeoglu A., et al. Preliminary studies of a novel bifunctional metal chelator targeting Alzheimer's amyloidogenesis. Exp. Gerontol. 2004;39:1641-1649. D-ペニシラミンを使用してAD患者における臨床試験が実施された。Squitti R., et al. D-penicillamine reduces serum oxidative stress in Alzheimer's disease patients. Eur. J. Clin. Investig. 2002;32:51-59.

【0010】

銅恒常性変更は、パーキンソン病 (PD) においても役割を果たす。PDは、65年間で人口のおよそ2~3%に影響を及ぼす、最も一般的な神経変性障害の1つである。PDの主要な特質は、通常はレビー小体と称されるα-シヌクレイン凝集体が付随する、黒質における典型的なドーパミン生成神経細胞脱落によって代表され、動作緩慢、筋硬直、振戦および他の非運動症状の特徴的な症状につながる。α-シヌクレインタンパク質との銅結合は、PDの発病における重要な事象であり、タンパク質フィブリル化および酸化ストレスの増大を誘引する。その上、銅のセルロプラスミンとの結合は、PD患者においては低減し、酸化ストレスおよび神経変性に関連する遊離銅のレベルの増大につながる。Ajsuvakova O.P., et al. Assessment of copper, iron, zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. J. Trace Elem. Med. Biol. 2019;126423.したがって、銅恒常性変更は、PDにおいて役割を果たす。Bjorklund G., et al. Metals and Parkinson's disease: Mechanisms and biochemical processes. Curr. Med. Chem. 2018;25:2198-2214. PDにおける銅減衰療法は、Tosato, M and Di Marco, V, in Metal chelation therapy and Parkinson's disease: A critical review on the thermodynamics of complex formatio

10

20

30

40

50

n between relevant metal ions and promising or established drugs. *Biomolecules*. 2019;9:269によって最近総括された。

【0011】

特発性肺線維症（IPF）は、通常は50～80歳の間の人々に影響を及ぼす慢性肺疾患の形態であり、線維化が肺において次第に凝結し、肺機能の機能障害につながる。臨床的兆候および症状の広い不均一性は、療法過程および応答における高い変動性につながる。IPF病因の正確な機序は未だに解明されていないが、I型コラーゲンの共有結合架橋に関与する銅依存性酵素の群であるリシルオキシダーゼを含む、異なる生物学的および分子要因が関与し得る。特に、LOXL2は、線維化促進性であり、IPF肺生検において高度に発現される潜在的な治療標的を代表し得る。例えば、Chen L., et al. LOX/LOXL in pulmonary fibrosis: Potential therapeutic targets. *J. Drug Target*. 2019;27:790-796を参照されたい。2003年に実施された研究は、銅キレート剤テトラチオモリブデン酸塩の投与が、ブレオマイシン誘発性IPFのマウスモデルにおいて、肺の線維化の対応する低減につながる血清セルロプラスミンにおける低減を誘発することを実証し、他の療法に不応答なIPF患者に対する臨床試験への道を開いた。Brewer G.J., et al. Tetrathiomolybdate therapy protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J. Lab. Clin. Med*. 2003;141:210-216. テトラチオモリブデン酸塩による銅キレーションは、コラーゲンI発現および蓄積を低減させて銅依存性リシルオキシダーゼの発現に作用することにより、IPFに対してその有益な効果を発揮することが証明されている。Ovet H., Oztay F. The copper chelator tetrathiomolybdate regressed bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice, by reducing lysyl oxidase expressions. *Biol. Trace Elem. Res*. 2014;162:189-199。

【0012】

真性糖尿病（DM）は、インスリン分泌または作用における欠陥を伴う高血糖状態によって主に特徴付けられる、不均一な代謝性疾患の群である。3つの主な型の糖尿病：I型、II型および妊娠糖尿病がある。DM患者は、血漿または血清中に、健康な個体と比較して高いレベルの銅を有する。Qiu Q., et al. Copper in diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies. *Biol. Trace Elem. Res*. 2017;177:53-63; Li P., et al. Association between plasma concentration of copper and gestational diabetes mellitus. *Clin. Nutr*. 2019;38:2922-2927. DMの発病および進行は、酸化ストレスの増大におよび銅を含むいくつかの金属の不均衡に関連するとされてきた。Zheng Y., et al. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: Therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin*. 2008;32:135-145. Cu(I)とCu(II)との間の遷移は、活性酸素種（ROS）の生成に、および結果として起こる脂質の過酸化、細胞死につながるDNA損傷につながる。銅キレート剤を使用する銅恒常性維持は、糖尿病処置のための戦略を代表し得る。Lowe J., et al. Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus. *Iubmb Life*. 2017;69:255-262を参照されたい。

【0013】

重要なことに、トリエチレンテトラミンの塩酸塩の塩を用いる一連の前臨床および臨床研究は、心不全等の糖尿病の臨床および病理学的結果のいくつかを低減させる銅キレート剤トリエンチンの可能性を実証した。Cooper G.J., Phillips A.R., Choong S.Y., Leonard B.L., Crossman D.J., Brunton D.H., Saafi L., Dissanayake A.M., Cowan B.R., Young A.A., et al. Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation. *Diabetes*. 2004;53:2501-2508. 加えて、銅キレート剤テトラチオモリブデン酸塩による処置は、2型糖尿病のマウスモデルにおいてインスリン抵抗性の有意な低減を促進することが記述された。T

anaka A., et al. Role of copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2009;56:699-706.

【0014】

銅はがんにも関連し、喉頭扁平上皮癌 (de Jorge F.B., et al. Biochemical studies on copper, copper oxidase, magnesium, sulfur, calcium and phosphorus in cancer of the larynx. *Acta Otolaryngol.* 1966;61:454-458)、非ホジキンリンパ腫 (Shah-Reddy I., et al. Serum copper levels in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1980;45:2156-2159)、多発性骨髄腫 (Khadem-Ansari M.H., et al. Copper and zinc in stage I multiple myeloma: Relation with ceruloplasmin, lipid peroxidation, and superoxide dismutase activity. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018;37)、慢性リンパ性白血病 (Kaiafa G.D., et al. Copper levels in patients with hematological malignancies. *Eur. J. Intern. Med.* 2012;23:738-741)、肝細胞癌 (Fang A.P., et al. Serum copper and zinc levels at diagnosis and hepatocellular carcinoma survival in the Guangdong Liver Cancer Cohort. *Int. J. Cancer.* 2019;144:2823-2832)、婦人科癌 (Zowczak M., et al. Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2001;82:1-8)、結腸直腸 (Gupta S.K., et al. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 1993;52:172-175)、肺 (Zhang X., Yang Q. Association between serum copper levels and lung cancer risk: A meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2018;46:4863-4873)、原発性脳 (Turecky L., et al. Serum ceruloplasmin and copper levels in patients with primary brain tumors. *Klin. Wochenschr.* 1984;62:187-189) および乳 (Dabek J.T., et al. Evidence for increased non-ceruloplasmin copper in early-stage human breast cancer serum. *Nutr. Cancer.* 1992;17:195-201) がんを含む異なる種類のがんを持つ患者由来の血清 (Coates R.J., et al. Cancer risk in relation to serum copper levels. *Cancer Res.* 1989;49:4353-4356) および組織試料 (Margalioth E.J., et al. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. *Cancer.* 1983;52:868-872) において、銅含有量の増大が決定されている。血清銅レベルは、腫瘍の外科的除去成功時または緩解時に正常に戻る。加えて、遺伝子発現解析は、結腸直腸 (Barresi V., et al. Transcriptome analysis of copper homeostasis genes reveals coordinated upregulation of SLC31A1, SCO1, and COX11 in colorectal cancer. *FEBS Open Bio.* 2016;6:794-806) および乳がん (Nagaraja G.M., et al. Gene expression signatures and biomarkers of noninvasive and invasive breast cancer cells: Comprehensive profiles by representational difference analysis, microarrays and proteomics. *Oncogene.* 2006;25:2328-2338) における様々な銅結合または銅感受性タンパク質の複数の変更を明らかにし、銅恒常性の脱調節が、がんの病因、発病および転移に寄与するかもしれないことを示唆していた。

【0015】

集合的に、これらの適応は、がん療法のための戦略としての銅キレーションへの支持を提供する。Goodman V.L., et al. Copper deficiency as an anti-cancer strategy. *Endocr. Relat. Cancer.* 2004;11:255-263; Lopez J., et al. Copper depletion as a therapeutic strategy in cancer. *Met. Ions Life Sci.* 2019;19; Garber K. Cancer's copper connections. *Science.* 2015;349:129を参照されたい。血管新生は、がん細胞成長および腫瘍転移を支持するために必須である。銅キレート化剤によるがん阻害の機序は、一般的に腫瘍血管新生に対

するそれらの阻害効果に起因する。Goodman V.L., et al., *supra*. 実際に、トリエンチン等のウィルソン病を処置するために使用される銅キレート化剤は、実験的前臨床がんモデルにおいて化学療法特性を明らかにし、いくつかの臨床試験につながった。これらの試験は、銅キレーション剤ががん細胞に対して選択的に作用し、銅含有量を増大させ、正常細胞に対して毒性をほとんど発揮しないという理由で、銅キレーション療法が概して耐性良好であることを証明した。Denoyer D., et al. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer' Metallomics. 2015;7:1459-1476; Gupte A., Mumper R.J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. Cancer Treat. Rev. 2009;35:32-46.

10

【0016】

副作用が低減された原発性腫瘍に対する放射線療法の有効性増大は、抗血管新生剤と組み合わせた場合に実現することができ、放射線療法および銅キレーション療法の相加効果が高転移性ルイス肺癌マウス腫瘍モデルにおいて観測されたことにも留意されたい。Khan M.K., et al. Combination tetrathiomolybdate and radiation therapy in a mouse model of head and neck squamous cell carcinoma. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006;132:333-338.

【0017】

銅キレーションおよび免疫療法組合せ戦略も提案され、モノクローナル抗体、免疫細胞活性化因子、免疫チェックポイント阻害剤および腫瘍溶解性ウイルスベクターを含むいくつかの免疫療法戦略を伴う使用について評価されてきた。例えば、ナノ粒子ベースの銅キレーションおよび免疫刺激の戦略は、*in vitro*および*in vivo*の両方で実験モデルにおいて乳房腫瘍成長および転移を有効に阻害することが示されている。Zhou P., et al. Multifunctional nanoparticles based on a polymeric copper chelator for combination treatment of metastatic breast cancer. Biomaterials. 2019;195:86-99. 免疫チェックポイント阻害剤に関して、銅輸送タンパク質CTR1とプログラム細胞死タンパク質1 (PD-1) 発現との間の正の相関が、神経芽細胞腫および神経膠芽腫腫瘍細胞において観測された。銅キレーションは、PD-L1発現を低減させて、神経芽細胞腫の同系マウスモデルにおいて腫瘍浸潤リンパ球の有意な増大を促進する。Voli F., et al. Copper homeostasis: A new player in anti-tumor immune response. Cancer Res. 2019;79. したがって、銅キレーション療法は、プログラム細胞死タンパク質1 (PD-1) / プログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) ベースの免疫療法の有効性を促進することもできる。腫瘍溶解性ベクターは、選択的に複製し、がん細胞の溶解を促進して、腫瘍抗原に対する患者の免疫系を誘引する。誘発された腫瘍溶解に応答した腫瘍微小環境における変化は、腫瘍溶解性ウイルス療法の有効性を限定する場合がある。したがって、腫瘍微小環境および血管新生の両方に影響を及ぼす銅キレーション療法の組合せは、腫瘍溶解性ウイルス療法の有効性を促進し得るという仮説が立てられている。加えて、血清銅レベルは、ヘルペスウイルス感染に対して有害効果を有する。これらの前提に基づき、付随的な銅キレーション療法は、単純ヘルペスウイルス由来の腫瘍溶解性ウイルスの抗腫瘍効果を増大させることが記述されてきた。Yoo J.Y., et al. Copper chelation enhances antitumor efficacy and systemic delivery of oncolytic HSV. Clin. Cancer Res. 2012;18:4931-4941; Yoo J.Y., et al. ATN-224 [Bis-Choline Tetrathiomolybdate] enhances antitumor efficacy of oncolytic herpes virus against both local and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Mol. Oncolytics. 2015;2:15008.

20

30

40

【0018】

自食作用は、がんの発病、進行および療法への応答において複雑な役割を有する。自食作用阻害は、腫瘍療法のための、特に基本的な自食作用のレベルが増大したがんにおける有効なアプローチとして浮上してきている。Amaravadi R.K., et al. Targeting

50

autophagy in cancer: Recent advances and future directions. *Cancer Discov.* 2019;9:1167-1181.異なる系統のエビデンスが、銅含有量の増大は一連の自食作用関連遺伝子を活性化することを示唆している。Polishchuk E.V., et al. Activation of autophagy, observed in liver tissues from patients with Wilson disease and from ATP7B-deficient animals, protects hepatocytes from copper-induced apoptosis. *Gastroenterology.* 2019;156:1173-1189.e1175.したがって、銅キレーションは、肺腺癌細胞においてキナーゼ1および2 (ULK1/2) を活性化するUnc-51様自食作用を阻害することが示された。Tsang T., et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma. *bioRxiv.* 2019:816587.最近、銅キレーションおよびクロロキンによる自食作用阻害の組合せが、膵臓がん細胞死を促進すると評価された。Yu Z., et al. Blockage of SLC31A1-dependent copper absorption increases pancreatic cancer cell autophagy to resist cell death. *Cell Prolif.* 2019;52:e12568. [0019]

ウィルソン病を持つ個体を処置するための療法としてのトリエチレンテトラミン二塩酸塩の使用に加えて、原発性胆汁性肝硬変を持つ個体を処置するためにも使用されると報じられている。例えば、Epstein, O. et al., *Gastroenterology* 78(6):1442-45 (1980)を参照されたい。加えて、トリエチレンは、ラットにおいて肝炎および肝臓腫瘍の自発的な発達の阻害についても試験された。例えば、Sone, H., et al., *Hepatology* 23:764-70 (1996)を参照されたい。発行済みの米国特許は、真性糖尿病および例えば糖尿病性心筋症を含むその合併症の処置を含む、種々の障害の処置における銅結合化合物の使用について記述している。米国特許第6,897,243号、同第6,610,693号および同第6,348,465号を参照されたい。ある特定の銅キレート剤は、心血管、グルコースおよび血管障害を含むある特定の障害を処置する際の使用についても記述されてきた。銅キレート剤に関する先行技術の教示は、例えば、米国特許第10,543,178号（糖尿病性ニューロパチーを処置するためのトリエチレンテトラミンのコハク酸付加塩の使用）、米国特許第9,993,443号（特異的な心臓、グルコース関連および血管障害に関連する組織損傷を処置するためのトリエチレンテトラミンのコハク酸付加塩の使用）、米国特許第8,987,244号（心筋組織、腎臓組織、眼組織、神経組織および血管組織において組織損傷を持つ患者における銅（II）価を低下させるための、トリエチレン、2,2,2テトラミン四塩酸塩および2,3,2テトラミン四塩酸塩を含む種々のキレート剤の使用）、米国特許第8,563,538号（非糖尿病のヒト対象において心不全を処置する方法における、2,3,2テトラミン塩酸塩の塩、例えば、2,3,2テトラミン四塩酸塩を含む、2,3,2テトラミン組成物の使用）、米国特許第8,034,799号（非糖尿病のヒト対象における心不全を、トリエチレン、ならびに2,3,2テトラミン、DPA、N-アセチルペニシラミン、トリチオモリブデン酸塩（trithimolybdate）およびテトラチオモリブデン酸塩（tetrathimolybdate）等の銅キレート剤を含む、銅レベル、例えば銅（II）を低減させることができる作用物質で処置する方法）、および米国特許第7,928,094号（糖尿病の長期合併症に関連する1つまたは複数の状態を処置するためのトリエチレンテトラミン二塩酸塩の使用）において記述されている。

要約すると、ますます多くの *in vitro* および *in vivo* 研究が、銅が関与する機序は若干数の異なる病理のための潜在的な治療標的を代表することを示唆している。全身または組織特異的な銅増大の状態は、ウィルソン病において観測された銅代謝の遺伝的欠陥に加えて、複数の機序を介して起こり得る。銅恒常性の異常調節は、広範囲の神経、線維化肺および血管疾患において、ならびに異なる種類のがんにおいて観測されている。

ウィルソン病における銅の不均衡は十分に調査されてきており、罹患率を有意に低減させた主な治療ツールとしての銅キレーション療法の導入につながり、ウィルソン病を処置

可能な障害にしている。注記した通り、第一選択のDPA療法による処置は、胃／腹痛、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、味覚の減少、そう痒または発疹、耳鳴（耳鳴り）、口内炎、創傷治癒の不良および皮膚のシワの増大を含む若干数の副作用を有する。トリエンチン塩酸塩（商品名Sypri ne（登録商標）およびClovique（登録商標）で二塩酸塩の塩として販売されている）は、銅をキレートし、ペニシラミンを服用することができない人々においてウィルソン病を処置するために使用される。Sypri ne（登録商標）は、ウィルソン病の第二選択処置として1985年にFDAによって承認された。トリエンチン二塩酸塩の一般的な副作用は、皮膚の発疹、筋肉のけいれんまたは収縮、胸焼け、胃痛、食欲不振、および皮膚の剥がれ、ひび割れまたは肥厚を含む。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【特許文献1】米国特許第6,897,243号明細書

【特許文献2】米国特許第6,610,693号明細書

【特許文献3】米国特許第6,348,465号明細書

【特許文献4】米国特許第10,543,178号明細書

【特許文献5】米国特許第9,993,443号明細書

【特許文献6】米国特許第8,987,244号明細書

【特許文献7】米国特許第8,563,538号明細書

【特許文献8】米国特許第8,034,799号明細書

【特許文献9】米国特許第7,928,094号明細書

20

【非特許文献】

【0021】

【非特許文献1】Horn N., et al. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: Choosing the right compounds in the right combinations at the right time. *J. Inorg. Biochem.* 2019;190:98-112【非特許文献2】Brewer G.J., Copper in medicine. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003;7:207-212【非特許文献3】Bandmann O., et al. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14:103-113

30

【非特許文献4】Brewer G.J., et al. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch. Neurol.* 1987;44:490-493【非特許文献5】Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *M ed. (Baltim.)* 1992;71:139-164【非特許文献6】Walshe J.M. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet.* 1982;1:643-647【非特許文献7】Basun H., et al. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm. Park Dis. Dement. Sect.* 1991;3:231-258

40

【非特許文献8】Cherny R.A., et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron.* 2001;30:665-676【非特許文献9】Dedeoglu A., et al. Preliminary studies of a novel bifunctional metal chelator targeting Alzheimer's amyloidogenesis. *Exp. Gerontol.* 2004;39:1641-1649【非特許文献10】Squitti R., et al. D-penicillamine reduces serum oxidative stress in Alzheimer's disease patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002;32:51-59

【非特許文献11】Ajsuvakova O.P., et al. Assessment of copper, iron, 50

zinc and manganese status and speciation in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2019;126:423

【非特許文献12】Bjorklund G., et al. Metals and Parkinson's disease: Mechanisms and biochemical processes. *Curr. Med. Chem.* 2018;25:2198-2214

【非特許文献13】Tosato, M and Di Marco, V, in Metal chelation therapy and Parkinson's disease: A critical review on the thermodynamics of complex formation between relevant metal ions and promising or established drugs. *Biomolecules.* 2019;9:269

【非特許文献14】Chen L., et al. LOX/LOXL in pulmonary fibrosis: Potential therapeutic targets. *J. Drug Target.* 2019;27:790-796

【非特許文献15】Brewer G.J., et al. Tetrathiomolybdate therapy protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J. Lab. Clin. Med.* 2003;141:210-216

【非特許文献16】Ovet H., Oztay F. The copper chelator tetrathiomolybdate regressed bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice, by reducing lysyl oxidase expressions. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014;162:189-199

【非特許文献17】Qiu Q., et al. Copper in diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017;177:53-63

【非特許文献18】Li P., et al. Association between plasma concentration of copper and gestational diabetes mellitus. *Clin. Nutr.* 2019;38:2922-2927

【非特許文献19】Zheng Y., et al. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: Therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin.* 2008;32:135-145

【非特許文献20】Lowe J., et al. Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus. *Iubmb Life.* 2017;69:255-262

【非特許文献21】Cooper G.J., Phillips A.R., Choong S.Y., Leonard B.L., Crossman D.J., Brunton D.H., Saafi L., Dissanayake A.M., Cowan B.R., Young A.A., et al. Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation. *Diabetes.* 2004;53:2501-2508

【非特許文献22】Tanaka A., et al. Role of copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2009;56:699-706

【非特許文献23】de Jorge F.B., et al. Biochemical studies on copper, copper oxidase, magnesium, sulfur, calcium and phosphorus in cancer of the larynx. *Acta Otolaryngol.* 1966;61:454-458

【非特許文献24】Shah-Reddy I., et al. Serum copper levels in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1980;45:2156-2159

【非特許文献25】Khadem-Ansari M.H., et al. Copper and zinc in stage I multiple myeloma: Relation with ceruloplasmin, lipid peroxidation, and superoxide dismutase activity. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018:37

【非特許文献26】Kaiafa G.D., et al. Copper levels in patients with hematological malignancies. *Eur. J. Intern. Med.* 2012;23:738-741

【非特許文献27】Fang A.P., et al. Serum copper and zinc levels at diagnosis and hepatocellular carcinoma survival in the Guangdong Liver Cancer Cohort. *Int. J. Cancer.* 2019;144:2823-2832

【非特許文献28】Zowczak M., et al. Analysis of serum copper and

10

20

30

40

50

zinc concentrations in cancer patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2001;82:1-8

【非特許文献29】Gupta S.K., et al. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 1993;52:172-175

【非特許文献30】Zhang X., Yang Q. Association between serum copper levels and lung cancer risk: A meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2018;46:4863-4873

【非特許文献31】Turecky L., et al. Serum ceruloplasmin and copper levels in patients with primary brain tumors. *Klin. Wochenschr.* 1984;62:187-189

【非特許文献32】Dabek J.T., et al. Evidence for increased non-ceruloplasmin copper in early-stage human breast cancer serum. *Nutr. Cancer.* 1992;17:195-201

【非特許文献33】Coates R.J., et al. Cancer risk in relation to serum copper levels. *Cancer Res.* 1989;49:4353-4356

【非特許文献34】Margalioth E.J., et al. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. *Cancer.* 1983;52:868-872

【非特許文献35】Barresi V., et al. Transcriptome analysis of copper homeostasis genes reveals coordinated upregulation of SLC31A1, SC01, and COX11 in colorectal cancer. *FEBS Open Bio.* 2016;6:794-806

【非特許文献36】Nagaraja G.M., et al. Gene expression signatures and biomarkers of noninvasive and invasive breast cancer cells: Comprehensive profiles by representational difference analysis, microarrays and proteomics. *Oncogene.* 2006;25:2328-2338

【非特許文献37】Goodman V.L., et al. Copper deficiency as an anti-cancer strategy. *Endocr. Relat. Cancer.* 2004;11:255-263

【非特許文献38】Lopez J., et al. Copper depletion as a therapeutic strategy in cancer. *Met. Ions Life Sci.* 2019:19

【非特許文献39】Garber K. Cancer's copper connections. *Science.* 2015;349:129

【非特許文献40】Denoyer D., et al. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer' Metallomics. 2015;7:1459-1476

【非特許文献41】Gupte A., Mumper R.J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2009;35:32-46

【非特許文献42】Khan M.K., et al. Combination tetrathiomolybdate and radiation therapy in a mouse model of head and neck squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006;132:333-338

【非特許文献43】Zhou P., et al. Multifunctional nanoparticles based on a polymeric copper chelator for combination treatment of metastatic breast cancer. *Biomaterials.* 2019;195:86-99

【非特許文献44】Voli F., et al. Copper homeostasis: A new player in anti-tumor immune response. *Cancer Res.* 2019:79

【非特許文献45】Yoo J.Y., et al. Copper chelation enhances antitumor efficacy and systemic delivery of oncolytic HSV. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:4931-4941

【非特許文献46】Yoo J.Y., et al. ATN-224 [Bis-Choline Tetrathiomolybdate] enhances antitumor efficacy of oncolytic herpes virus against both local and metastatic head and neck squamous cell ca

10

20

30

40

50

rcinoma. Mol. Oncolytics. 2015;2:15008

【非特許文献47】Amaravadi R.K., et al. Targeting autophagy in cancer: Recent advances and future directions. Cancer Discov. 2019; 9:1167-1181

【非特許文献48】Polishchuk E.V., et al Activation of autophagy, observed in liver tissues from patients with Wilson disease and from ATP7B-deficient animals, protects hepatocytes from copper-induced apoptosis. Gastroenterology. 2019;156:1173-1189.e1175

【非特許文献49】Tsang T., et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma. bioRxiv. 2019:816587

【非特許文献50】Yu Z., et al. Blockage of SLC31A1-dependent copper absorption increases pancreatic cancer cell autophagy to resist cell death. Cell Prolif. 2019;52:e12568

【非特許文献51】Epstein, O. et al., Gastroenterology 78(6):1442-45 (1980)

【非特許文献52】Sone, H., et al., Hepatology 23:764-70 (1996)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

毒性副作用を低減させ、血液脳関門を通過する能力を強化し、患者のコンプライアンスを改善するために、新たなキレート化合物および製剤を同定および評価する取り組みが重点的に行われてきており、銅障害を持つ対象を処置する改善された方法を開発する必要性が存在する。本開示は、これらの必要性を満たすものであり、銅およびキレート剤の副作用を低減させ、薬物安定性を改善し、冷蔵およびコールドチェーン流通の要件を回避するための方法および組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0023】

簡単な要旨

本明細書において記述および特許請求されている発明は、この簡単な概要において明記または記述または参照されているものを含むがこれらに限定されない多くの属性および実施形態を有する。これは、包括的なものであることを意図したものではなく、本明細書において記述および特許請求されている発明は、制限ではなく例証のみを目的として含まれる、この序論において同定される特色もしくは実施形態にもそれによっても限定されない。

【0024】

本発明は、改善された、固定用量の量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩、その製剤、ならびに、銅キレート剤で処置可能な疾患、状態および障害の処置、予防または回復のためのそれらの使用に関する。

【0025】

一態様では、本発明は、単一の固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩を含有する単回用量のカプセル剤または錠剤を含み、固定用量が、約350mg、400mg、約500mg、約600mgおよび約700mgのトリエチレンテトラミンニコハク酸塩からなる群から選択される、製造物品を含む。

【0026】

別の態様では、製造物品は、銅キレート剤で処置可能な疾患、状態または障害を持つ患者に固定用量を投与するよう使用者に指示する添付文書をさらに含む。さらなる態様では、銅キレート剤で処置可能な疾患は、過剰な銅によって特徴付けられる。

【0027】

別の態様では、本明細書において記述されている通りに処置される疾患、状態または障

10

20

30

40

50

害は、ウィルソン病、心不全、糖尿病性心筋症、左心室肥大、真性糖尿病、アルツハイマー病、パーキンソン病、特発性肺線維症およびがんからなる群から選択される。他の実施形態では、本明細書において記述されている通りに処置される疾患、状態または障害は、前頭側頭型認知症（FTD）、多発性硬化症、および筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック疾患／運動ニューロン疾患またはALS）からなる群から選択される。

【0028】

別の態様では、疾患、状態または障害は、銅毒性である。

【0029】

別の態様では、がんは、喉頭扁平上皮癌、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、肝細胞癌、婦人科癌、結腸直腸癌、肺がん、原発性脳がんおよび乳がんからなる群から選択される。

10

【0030】

別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、腫瘍血管新生を阻害するために使用される。

【0031】

また別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、高転移性ルイス肺癌を含む腫瘍およびがんに対する放射線療法とともに使用される。

【0032】

さらに別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、乳房腫瘍成長および転移を阻害することを含む免疫刺激とともに使用される。

20

【0033】

別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、例えば、神経芽細胞腫および神経膠芽腫腫瘍細胞において観測されたプログラム細胞死タンパク質1（PDCD-1）発現を低減させるために使用される。

【0034】

別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、腫瘍溶解性HSV療法を含む腫瘍溶解性ウイルス療法と組み合わせて使用される。また別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、例えば、局所性および転移性頭頸部扁平上皮癌に対する腫瘍溶解性ウイルス療法と組み合わせて使用される。

【0035】

30

別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、N-アセチルアミノトランスフェラーゼの阻害剤と組み合わせて使用される。別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、スペルミジーン-スペルミン-N（1）-アセチルトランスフェラーゼ（SSAT1および／またはSSAT2）の阻害剤と組み合わせて使用される。1つの好ましい実施形態では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、スペルミジーン-スペルミン-N（1）-アセチルトランスフェラーゼ-2（SSAT2）の阻害剤と組み合わせて使用される。

【0036】

また別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、自食作用を予防する、処置するまたは管理するために使用される。

40

【0037】

別の態様では、製造物品は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の1日用量と等しい数のカプセル剤を含み、1日用量は、1日当たり約2400mg～1日当たり約3000mgまでのトリエチレンテトラミンニコハク酸塩からなる群から選択される。別の態様では、用量および投薬は、トリエチレンテトラミン二塩酸塩またはトリエチレンテトラミン四塩酸塩1ミリグラムごとに約2.336～2.337mgの間のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩である。

【0038】

別の態様では、製造物品中のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、少なくとも約95%の純度を有する。さらなる態様では、純度は少なくとも約99%である。

50

【0039】

別の態様では、製造物品中のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の結晶形である。

【0040】

別の態様では、製造物品中のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩無水物である。

【0041】

別の態様では、製造物品中のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、非吸湿性であり、通常の室温貯蔵条件下で良好な安定性を保有する。重要なことに、本明細書において記述されているトリエチレンテトラミンニコハク酸塩製造物品の無水物結晶形は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩APIの有意な分解なしに室温で少なくとも約12か月間（および最大5年間）の保存可能期間を有し、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩薬物物質についての不純物仕様内に留まる。一実施形態では、用語「有意な分解なしに」は、少なくとも約12か月間にわたって、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の純度が少なくとも約98.5%であり、約0.5%を上回る分解生成物がなく、約0.1%を上回る新たな未同定の不純物がないことを意味する。

10

【0042】

別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩を加えた製造物品は、カプセル剤の形である。別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩を加えた製造物品は、錠剤の形である。さらなる態様では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩のカプセル剤または錠剤は、遅延または持続放出を提供するような方式で製剤化され、それにより、関連する即時放出形態から修正された薬物動態プロファイルをもたらす。

20

【0043】

またさらなる態様では、本発明は、銅キレート剤で処置可能な疾患を持つ対象を管理するまたは処置する方法であって、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩を、前記対象に、1日当たり約2400mg～1日当たり約3000mgのトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の範囲に及ぶ量で投与するステップを含む方法も含む。方法の一態様では、銅キレート剤で処置可能な疾患は、過剰な銅によって特徴付けられる。別の態様では、方法において使用されるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、少なくとも約95%純粋、少なくとも約99%純粋、または100%純粋である。別の態様では、方法において使用されるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の結晶形である。この方法のさらに別の態様では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩無水物である。方法のまた別の態様では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、固定用量錠剤またはカプセル剤の形である。1つの好ましい実施形態では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の固定用量は、約400mg、約500mg、約600mgまたは約700mgである。方法の別の好ましい実施形態では、対象はヒトである。

30

【0044】

別の実施形態では、400mg固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の3個の固定用量錠剤またはカプセル剤が1日当たり2回（1日当たり2400mg）与えられる。

40

【0045】

別の実施形態では、500mg固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の3個の固定用量錠剤またはカプセル剤が1日当たり2回（1日当たり3000mg）与えられる。

【0046】

別の実施形態では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩固定用量錠剤またはカプセル剤は、350mgである。

【0047】

50

別の実施形態では、1日当たり与えられる総量は、4個の350mg錠剤またはカプセル剤BIDとして2800mgである。

【0048】

別の態様では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩は、対象における銅（II）含有量を低下させるまたは正常化するために使用される。一実施形態では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩は、対象における総銅を低減させる。別の実施形態では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩は、対象を、銅（II）キレート剤から利益を得るであろう疾患、障害または状態について処置するために使用される。

【0049】

本発明の方法の1つの好ましい実施形態では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩は、経口的に送達される。

【0050】

別の実施形態では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩は、対象における総銅を、約0.8~1.2ミリグラム/Lまたは約10~25マイクロモル/Lの正常なヒト血清または血漿範囲内に維持する。別の実施形態では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩は、対象における総銅を、約0.8~1.2ミリグラム/Lまたは約10~25マイクロモル/Lの正常範囲の少なくとも約70%以内、例えば少なくとも約75%以内に維持する。別の実施形態では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩は、対象における総銅を、ヒト血漿または血清における銅の正常範囲の約75%~約85%、または約85%~約95%以内に維持する。本発明の方法の一態様では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩が与えられた対象の銅の状況は、対象の尿中の銅を評価することによって決定される。

【0051】

本発明の一態様では、方法は、固定用量の実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩を含む医薬組成物を用いる。別の態様では、方法は、実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を用いる。

【0052】

本発明の一態様では、方法は、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩の結晶形を用いる。

【0053】

本発明の別の態様では、方法は、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩無水物を用いる。

【0054】

ある特定の実施形態では、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩は、トリエチレントラミンニコハク酸塩多形である。

【0055】

本発明の方法において使用するための好ましい医薬組成物は、固定用量の実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩を含む、またはそれから本質的になる、またはそれからなる。別の好ましい組成物は、固定用量の実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩無水物である。別の好ましい組成物は、トリエチレントラミン分子およびニコハク酸塩分子の交互層を有する固定用量の実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩結晶を含む、またはそれから本質的になる、またはそれからなる組成物である。

【0056】

本発明の別の態様では、方法は、対象における銅レベルを正常の約70%~約100%に維持し、それにより、哺乳類の患者における銅価の低下を誘導し、かつ/または銅のレベルを低減させる。

【0057】

トリエチレントラミンニコハク酸塩の総投薬量は、単回または分割投薬量単位（例え

10

20

30

40

50

ば、B I D、T I D) で与えられてよく、好ましくは、対象における正常な尿および／または血漿銅レベル、または正常の約 70 % ~ 75 % を下回らないレベルを維持する。固定用量のトリエチレントトラミンニコハク酸塩は、典型的には B I D 投与される。

【0058】

一部の実施形態では、方法は、固定用量のトリエチレントトラミンニコハク酸塩を含む錠剤またはカプセル剤を対象に投与するステップを含む、またはそれから本質的になる、またはそれからなる。好ましくは、固定用量のトリエチレントトラミンニコハク酸塩は、カプセル剤の形で経口的に投与される。

【0059】

本明細書において記述および／または特許請求されている手順のいずれかにおいて、対象に与えられる固定されたトリエチレントトラミンニコハク酸塩投薬量レジメンは、対象における銅の生理的レベルを、枯渇状態までまたはそうでなければ危険なほど低レベルまで低減させないものとなる。

【0060】

本発明は、本明細書において記述されている固定用量のトリエチレントトラミンニコハク酸塩の 1 種または複数、例えば、経口固定用量のトリエチレントトラミンニコハク酸塩、ならびに、療法における、例えば心不全、糖尿病性心筋症、左心室肥大、ウィルソン病、がん等の処置におけるそれらの使用について記述している使用説明書の印字セット（例えば、添付文書）を含むまたはそれらから本質的になる製造物品、例えば部品のキットも含む。一実施形態では、キットは、使用説明書の物理的セットを含まないが、オンラインで、クラウド内で、フラッシュドライブ内でまたは別のストレージ機構でそれらの利用可能性について言及するまたは記述する。一実施形態では、使用説明書は、トリエチレントトラミンニコハク酸塩が、トリエチレントトラミン二塩酸塩または D P A をこれまでに受けているウィルソン病を持つ患者に投与されることを記載している。

【0061】

前述の概要および以下の詳細な記述はいずれも例示的かつ説明的なものである。それらは、本発明のさらなる詳細を提供することが意図され、限定と解釈されることを意図したものではない。他の目的、利点および新規特色は、以下の本発明の詳細な記述から、当業者に明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図 1】図 1 は、実施例 3 において、T E T A、M A T および D A T 血漿濃度ならびに時間に対する尿中銅排泄を記述するために使用される最終 P K / P D モデルの概略図である。記号は、略語の一覧および表 8 において定義される。

【発明を実施するための形態】

【0063】

詳細な説明

薬物について、吸収、分布、代謝および消失の薬物動態プロファイルを最大化する所望の転帰を実現するために、種々の製剤化方法が実践される。それぞれが孤立電子対を保有する 4 個の窒素原子を理由として、分子トリエチレントトラミンは塩基性である。これは無色の油状液体であるが、多くのアミンと同様に、空気酸化から生じる不純物により帯黄色をまわっている。これは、極性溶媒に可溶性である。

【0064】

トリエチレントトラミンの二塩酸塩の塩は、B C S クラス I I I 薬物（高い溶解度、低い透過性）として分類される。これは、商標名 S y p r i n e（登録商標）（250mg）、C l o v i q u e（登録商標）（250mg）および C u f e n c e（300mg）で販売されている。トリエチレントトラミンは、C u p r i o r（登録商標）（150mg）として市販されている四塩酸塩の塩形態でも入手可能である。トリエチレントトラミン二塩酸塩の塩形態の経口バイオアベイラビリティにおける高い変動性の他には、これらの異なる塩形態の相対的バイオアベイラビリティについてこれまでほとんど何も公知にな

っていなかったものであり（例えば、Lu, Jun, Triethylenetetramine Pharmacology and its Clinical Applications, Molecular Cancer Therapeutics Volume 9, Issue 9, pp. 2458-2467 (September 2007)を参照されたい）、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の塩のバイオアベイラビリティについて何も公知ではなく、本発明者らが決定したのは、BCSクラスIII薬物ではなくBCSクラスI薬物（高い溶解度、高い透過性）である。

【0065】

Syprine（登録商標）およびClovique（登録商標）として販売されているトリエチレンテトラミン二塩酸塩の塩は、1日に2から4回の間の分割用量にて成人に与えられる750～1250mg／日の用量で、空腹時に服用することが推奨され、2000mg／日の最大用量である。この製品は、250mg／カプセル（200mgのトリエチレンテトラミンの当量を含む）の用量のカプセル剤形態で提供される。Cufence（登録商標）トリエチレンテトラミン二塩酸塩の塩製品は、200mgのカプセル剤として販売され、推奨される用量は、2～4回の分割用量で1日に800～1600mg（4～8個のカプセル剤）である。

10

【0066】

Syprine（登録商標）は、1985年11月に米国において、ウィルソン病の処置のための医学的使用を承認された。Cloviquie（登録商標）は、2019年10月に米国において、ウィルソン病を処置するために承認された。Cufence（登録商標）は、2019年7月に欧州連合によって、ウィルソン病患者における医学的使用を承認された。Cloviquie（登録商標）は、最大30日間にわたる室温安定性を供与し、潜在的に患者にさらなる利便性を提供する、携帯用ブリストパック内の最初のFDA承認トリエンチン製品である。Cuprior（商標）は、トリエチレンテトラミンの四塩酸塩の塩である。この製品は、150mgの強度錠剤で提供され、各錠剤は、75mgのトリエチレンテトラミンの当量を含む。これは、2017年9月に欧州連合によって、ウィルソン病の処置のために承認された。これらの製品はいずれも、即時放出用に製剤化される。

20

【0067】

本発明の1つの目的は、ヒトへの曝露／バイオアベイラビリティにおいて、例えばウィルソン病の処置のための以前に承認された形態のトリエチレンテトラミンと同等の、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の用量および剤形を提供することである。

30

【0068】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエンチンの代替的な優れた塩形態である。これは、より安定であり、より良好な分布および良好な活性を持つ。これは、光、温度および水分に対するその抵抗性の観点から、ウィルソン病を処置するために現在使用されているトリエチレンテトラミン二塩酸塩化合物を好ましくは顕著に超えている。これは、二塩酸塩の塩のようなコールドチェーン貯蔵も特殊なパッケージングも必要としない。しかしながら、適切な投薬は不明である。

【0069】

投薬の評価は、薬物分子量、薬物安定性および半減期、薬物溶解度、粘膜関門を越える薬物透過性、バイオアベイラビリティ（全身循環または薬理作用部位への薬物の利用可能性）、組織分布およびクリアランス、薬物の組織：血液比、血漿タンパク質との結合、用量別の活性、活性代謝物への破壊、平均血漿濃度、および排泄ルート、ならびに、ボーラスもしくは負荷用量および／または持続もしくは基礎薬物レベルの必要性を含む若干数の要因に基づき、複雑である。分子量の他には、銅キレート剤トリエチレンテトラミンニコハク酸塩についてこれらの変数のほとんどが不明である。

40

【0070】

疾患の処置のためのトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の最適固定投薬が発見されており、以下の実施例で記述する研究に準拠して本明細書において提供され、これには、実施例1の腸管吸収研究および実施例2のin vivo分布研究、ならびに、実施例3お

50

よび 4 において記述、解釈および評価されたヒト臨床研究結果を含み、これらは数ある中でも、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の銅キレーション活性および主要な代謝物への破壊、平均血漿濃度、全身組織分布、経口投与後の組織：血液比、ならびにトリエチレンテトラミンニコハク酸塩バイオアベイラビリティについてのものを含む、予想外の所見を明らかにした。

【0071】

実施例 1 は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩がヒトにおいて良好な吸収（およそ 70 % と推定される）を有するであろうことを示す *in vitro* 腸管吸収研究について記述する。

【0072】

実施例 2 は、雄アルビノおよび雄有色素ラットへの経口投与後の標識された銅剥奪化合物トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の組織分布についての定量的 *in vivo* 研究である。両方の種において、脳、心臓、肺および肝臓を含む 42 の異なる体組織全体にわたって、有意な組織浸透が見られた。雄有色素ラットにおいて、放射能の最大組織濃度は、1 時間～8 時間時点の間で均等に分布していた。最高レベルの放射能は投薬後 1 時間での肺を含む種々の組織において見られ、肺への浸透は全 8 時間にわたって続いた。投薬後 24 時間で、雄有色素ラットにおいて消失が進行中であり、測定された組織のおよそ半分が、定量限界未満の放射能のレベルを有していた。投薬後 72 時間で、雄有色素ラットにおける放射能の消失はほぼ完了しており、組織のおよそ 65 % が定量限界未満であった。

【0073】

実施例 3 は、トリエチレンテトラミン、その 2 つの主要な代謝物のヒト母集団薬物動態および薬力学モデリング、ならびに、数ある中でも、ヒトにおけるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩のバイオアベイラビリティを明らかにする、健康な成人志願者に対する臨床研究におけるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩およびトリエチレンテトラミン二塩酸塩の経口双方向クロスオーバー投与後の銅排泄について記述する。母集団 PK 解析は、二重盲検、用量漸増、双方向クロスオーバーデザインで各対象がトリエチレンテトラミンニコハク酸塩およびトリエチレンテトラミン二塩酸塩（S y p r i n e（登録商標））を受けたこの研究からの試料を包含していた。

【0074】

実施例 4 は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩およびトリエチレンテトラミン二塩酸塩（S y p r i n e（登録商標））を比較する実施例 2 の研究において取得したデータのさらなる解析について記述する。実施例 2 の研究は、ニコハク酸塩の塩としてのトリエチレンテトラミンの投与がトリエチレンテトラミンおよびその代謝物のより低い曝露指標（C m a x および A U C）をもたらすという発見をもたらした。実施例 3 におけるモデリングは、吸収動力学を比較し、実施例 3 の研究デザインの文脈において 2 つの塩形態の相対的バイオアベイラビリティのより全体的な評価を提供した。実施例 4 の解析は、トリエチレンテトラミンおよびその 2 つの主要な代謝物（モノアセチル化（M A T）およびジアセチル化（D A T 形態）の薬物動態の総合評価を取得するため、ならびに、銅の尿中排泄の薬力学をさらに評価するため、性別、年齢および用量等の P K / P D パラメーターに伴う潜在的な共変量を検討するため、および、実施例 2 の生物学的同等性研究からの、特にバイオアベイラビリティに関して S y p r i n e（登録商標）とトリエチレンテトラミンニコハク酸塩との P K / P D を比較する際に、モデルベースの母集団解析をデータに適用した。

【0075】

トリエチレンテトラミン二塩酸塩は、ウィルソン病の第二選択処置のために F D A によって承認された銅キレート剤である。これは、欧州では 300 m g のカプセル剤で入手可能であり、ウィルソン病を処置するために概して 2 個のカプセル剤が B I D 投与される（1 日当たり合計 1200 m g）。トリエチレンテトラミン二塩酸塩（S y p r i n e（登録商標））は、米国では 250 m g のカプセル剤で入手可能であり、ウィルソン病を処置するために概して 2 個のカプセル剤が B I D 投与される（1 日当たり合計 1000 m g）

10

20

30

40

50

。Syprine（登録商標）用量および／または用量間の間隔の系統的評価は為されていない。しかしながら、限定された臨床経験から、米国におけるSyprine（登録商標）の推奨初回用量は、小児患者については500～750mg／日および成人については750～1250mg／日（最大2000mg／日）であり、分割用量で1日に2、3または4回与えられる。

【0076】

トリエチレントラミンニコハク酸塩は、トリエチレントラミンの代替的な優れた塩形態であるが、その標的投薬は不明であり、先行技術からは知ることができない。本発明者らは、300mgのトリエチレントラミン二塩酸塩でトリエチレントラミンのバイオアベイラビリティを再現するために、約701mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩が必要とされることを発見した。250mgのトリエチレントラミン二塩酸塩でトリエチレントラミンのバイオアベイラビリティを再現するために、本発明者らは、約584mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩が必要とされることを発見した。250mgのトリエチレントラミン四塩酸塩（二塩酸塩の塩と生物学的に同等である）でトリエチレントラミンのバイオアベイラビリティを再現するために、本発明者らは、約350mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩が必要とされることを発見した。

【0077】

故に、本発明者らは、約701mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩および約584mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩および約350mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩を含むまたはそれらから本質的になる固定用量が、この塩形態を投薬するために最適であることだけでなく、約2336mgおよび2804mgの1日当たり用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩が、それぞれ1000mg／日および1200mg／日投薬ベースで、ウィルソン病および他の銅障害の処置に最適であることも発見した。

【0078】

子どもについては500～750mgおよび成人については750～1250mg（および最大2000mg／日）の上記の1日当たりのトリエチレントラミン二塩酸塩の小児および成人投薬範囲を使用すると、1日当たりのトリエチレントラミンニコハク酸塩の用量範囲は、子どもについては約1168mg～約1752mgまでおよび成人については約1752mg～約2920mgまで（および最大4672mg／日）である。用量は、臨床応答が適正でないまたは遊離血清銅が持続的に20mcg／dLよりも大きい場合には増大され、長期維持用量は6～12か月ごとに再評価される。

【0079】

トリエチレントラミン二塩酸塩の別の承認された1日用量は、成人については2～4回の分割用量で1200～2400mg／日、および子供については、より低い用量、年齢および体重に応じて典型的には600～1500mg／日であり、同じく典型的には分割用量で与えられる。本明細書における発見に基づき、優れたトリエチレントラミンニコハク酸塩の塩は、成人については約2803mg／日から約5606mg／日で、および子供については年齢および体重に応じて約1402mg／日から約3504mg／日で投薬され、いずれも典型的には分割用量で与えられるであろう。

【0080】

Cuprior（登録商標）（トリエチレントラミン四塩酸塩）も、D-ペニシラミン療法に不寛容な成人、青年および5歳以上の子どもにおけるウィルソン病の処置に適応され、150mgの錠剤として販売されている。成人に承認および推奨されるCuprior（登録商標）投薬レジメンは、2～4回の分割用量で1日当たり450mg～975mg（3～6と1／2個の錠剤）の間である。成人のためのトリエチレントラミンニコハク酸塩投薬レジメンは、1日当たり約1051mg～約2278mgの間となるであろう（典型的には350～350.4mgの固定用量を使用し、これは150mgのトリエチレントラミン四塩酸塩錠剤に対応する）。小児における開始用量は、成人用よりも低く、年齢および体重によって決まる。概して、子どものためのCuprior（登録商標

）用量は、通常、2～4回の分割用量で、1日当たり225mg～600mg（1と1／2～4個の錠剤）の間である。子どものためのトリエチレントラミンニコハク酸塩投薬レジメンは、1日当たり約525mg～約1400mgの間となるであろう。

【0081】

本発明者らはさらに、最適投薬およびバイオアベイラビリティのためのトリエチレントラミンニコハク酸塩の他の固定用量が、約350.4mg、584mgおよび約701mgの固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩を含む、約350mg、約400mg、約500mg、約600mgおよび約700mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩であることを発見した。例示的な有効量は本明細書において記述されており、例えば約350mg、400mg、約500mg、約600mgおよび／または約700mgを含むまたはそれらから本質的になる複数の固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩として与えられる、1日当たり約2300mg～1日当たり約2800mgまでの範囲内の用量を含む。トリエチレントラミンニコハク酸塩の他の固定用量は、約1050mg／日から約2300mg／日、約1400mg／日から約3500mg／日、約2400mg／日から約3000mg／日、および約2800mg／日から約5600mg／日と等しく与えられる。

10

【0082】

例として、BIDで与えられる4個の350mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩カプセル剤は、1日当たり2800mgと等しいであろう（1日当たり2804mgと大まかに同等であり、これは、ウィルソン病を処置するために欧州において投与される1日当たり1200mgのトリエチレントラミンニ塩酸塩と生物学的に同等であると本発明者らが発見したトリエチレントラミンニコハク酸塩用量である）。例えばBIDで与えられる3個の400mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩カプセル剤は、1日当たり2400mgと等しいであろう（1日当たり2337mgと大まかに同等であり、これは、ウィルソン病を処置するために米国において投与される1日当たり1000mgのトリエチレントラミンニ塩酸塩と生物学的に同等であると本発明者らが発見したトリエチレントラミンニコハク酸塩用量である）。

20

【0083】

例えばBIDで与えられる3個の500mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩固定用量錠剤／カプセル剤等は、1日当たり3000mgと等しく、本発明者らが発見した1日当たり2804mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩の生物学的に同等の用量と大まかに同等であろう。例えばBIDで与えられる4個の600mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩固定用量錠剤／カプセル剤等は、1日当たり2400mgと等しく、これは、本発明者らが発見した1日当たり2337mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩の生物学的に同等の用量と大まかに同等である。例えばBIDで与えられる2個の700mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩固定用量錠剤／カプセル剤等は、1日当たり2804mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩の生物学的に同等の用量と大まかに同等である、1日当たり2800mgと等しいであろう。

30

【0084】

トリエチレントラミンニコハク酸塩の他の好都合な固定用量の量を計算および製造して、1日当たり約2804mgおよび1日当たり約2337mg等の1日の生物学的に同等の用量を提供することができる。例えば、BIDで与えられる5回の280mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩用量を使用して、1日当たり2800mgを提供することができる。また、例として、BIDで与えられる4回の290mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩用量を使用して、1日当たり2320mgを提供することができる。

40

【0085】

約350mg、約584mgおよび約701mgの固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩が、それぞれ約1400mg、約2336mgおよび約2804mgのトリエチレントラミンニコハク酸塩の1日当たり用量と等しい2回用量BIDとして与られてもよい。これらおよび他の固定用量ならびに本明細書において記述されている1日当

50

たりの総用量の量を使用して、ウィルソン病および本明細書において記述または参照されているものを含む他の銅障害を処置してよい。

【0086】

概して、投薬は、トリエチレンテトラミン二塩酸塩またはトリエチレンテトラミン四塩酸塩1ミリグラムごとに約2.336~2.337mgの間のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩である。

【0087】

例として、本発明者らは、例えば1日に2回投与される2個の700mgのカプセル剤として与えられる1日当たり2804mgのトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、例えば心筋症（例えば、左心室質量の上昇）をこれらの用量の量で処置してもよい2型糖尿病患者における心臓疾患を含む心臓疾患の処置のための血清銅レベルまたは他の検査室試験パラメーターに対して、投薬間隔全体を通して最小限の副作用および無視できる程度の有害効果で有意な銅尿効果を生じることが期待されるであろうことも発見した。1日当たり約2800mgを提供するために記述されている通りに投薬されるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩による左心室質量の上昇の6か月間の処置は、上昇した左心室質量を正常に向かって有意に降下させるであろう。

【0088】

本発明者らはさらに、約350mg、400mg、約500mg、約584、約600mgおよび／または約700もしくは701mgを含むまたはそれらから本質的になる複数の固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩として与えられる最適投薬およびバイオアベイラビリティのための固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩が、本明細書において記述されている通りの銅関連疾患、障害または状態を処置するために有用となることを発見した。

【0089】

一態様では、本発明は、新たに発見された固定用量の量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩、その製剤、ならびに銅キレート剤で処置可能な疾患、状態および障害の処置、予防または回復のためのそれらの使用に関する。

【0090】

ある特定の実施形態では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、初回用量（または負荷用量）、続いて維持用量で投与され、負荷用量は、維持用量よりも約もしくは少なくとも1.5倍多い、約もしくは少なくとも2倍多い、約もしくは少なくとも2.5倍多い、または約もしくは少なくとも3倍多い。維持用量は、例えば、1日当たり1~4回まで、約350mg、400mg、約500mg、約584mg、約600mgおよび／または約700もしくは701mgであってよい。一実施形態では、負荷用量は、最初の維持用量の前に1回、2回、3、4または5回投与され、1日に1回、2回、3回または4回与えられてよい。

【0091】

故に、例として、一実施形態では、1日当たり2337mgのトリエチレンテトラミンニコハク酸塩負荷用量レジメンでは、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、少なくとも約3505mg（1.5×）、少なくとも約4674mg（2×）、少なくとも約5842mg（2.5×）、または少なくとも約7001mg（3×）の1日負荷用量（1日を通して1回または数回の投薬量で提供され得る）で投与される。一実施形態では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩負荷用量は、1日に2回用量で、必要に応じて1、2、3、4もしくは5日またはそれよりも多い日数をかけて投与される。他のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩負荷用量は、1日にまたは他の頻度で与えられるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩維持用量、例えば2804もしくは1日に与えられる他の維持用量等に基づいて適宜計算される。

【0092】

一実施形態では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の本明細書において記述されている固定用量は、所望の1日当たりの投薬を提供するために1日当たり2回（BID）投

10

20

30

40

50

与される。別の実施形態では、トリエチレントトラミンニコハク酸塩固定用量は、所望の1日当たりの投薬を提供するために1日当たり3回（TID）投与される。またさらなる実施形態では、トリエチレントトラミンニコハク酸塩固定用量は、所望の1日当たりの投薬を提供するために1日当たり4回（QID）投与される。

【0093】

重要なことに、本明細書において記述されているトリエチレントトラミンニコハク酸塩製造物品の無水物結晶形は、トリエチレントトラミンニコハク酸塩APIの有意な分解なしに室温で少なくとも約12か月間（および最大5年間）の保存可能期間を有し、トリエチレントトラミンニコハク酸塩薬物物質についての不純物仕様内に留まる。一実施形態では、用語「有意な分解なしに」は、少なくとも約12か月間にわたって、トリエチレントトラミンニコハク酸塩の純度が少なくとも約98.5%であり、約0.5%を上回る分解生成物がなく、約0.1%を上回る新たな未同定の不純物がないことを意味する。

10

【0094】

定義

本明細書において言及される銅（II）は、 Cu^{+2} もしくは銅⁺²として、または「第二銅」（銅⁺²カチオン）としても公知である。

【0095】

用語「を含む（comprising）」は、「を含む（including）」、「を含有する」または「によって特徴付けられる」と同義であり、包括的またはオープンエンド型であり、追加の列挙されていない要素または原料を医薬（または方法の事例ではステップ）から除外しない。語句「からなる」は、医薬（または方法の事例ではステップ）において指定されていないあらゆる要素、ステップまたは原料を除外する。語句「から本質的になる」は、指定された材料ならびに医薬（または方法の事例ではステップ）の基本的および新規特徴に物質的に影響しないものを指す。本発明の基本的および新規特徴は、明細書全体を通して記述され、銅レベルを低減させる、総銅を低減させる、銅価を低減させる、銅（II）を還元する、および／または銅（II）をキレートする、本発明の化合物、組成物および方法の能力を含む。本発明の基本的および新規特徴は、銅関連疾患、障害もしくは状態またはその症状における臨床的に重要な変化を提供する、本発明の化合物、組成物および方法の能力も含む。本発明の方法の1つの別の態様では、本発明の他の組成物および方法の基本的および新規特徴は、炎症を低減させるおよび／または血管漏出に対抗する能力を含む。この概念は、例えば、血管系の壁を通るまたは細胞外マトリックスへの過剰な流体の移動の悪影響ならびにそのようなプロセスによって開始されるまたは増悪される疾患を、低減させるまたは消失させる能力を組み込む。添付の請求項における用語「を含む」および「から本質的になる」の使用の他には、用語「を含む」は、明細書で使用される場合、「から本質的になる」の代用となつてよく、逆も然りである。故に、例として、語句「Xを含む組成物」は、明細書で使用される場合、請求項において、「Xを含む組成物」または「Xから本質的になる組成物」のいずれかとして書かれ得る。

20

30

【0096】

本明細書で使用される場合、用語「対象」または「個体」および「患者」を含む同様のものは、それらのすべてが本明細書において交換可能に使用されてよく、ヒトを含む任意の哺乳動物を指す。本明細書における好ましい哺乳動物は、例として、成人、子どもを含み、ウィルソン病、心不全、心筋症、左心室肥大、糖尿病またはがんを持つ人々を含むヒトである。ある特定の実施形態では、対象、個体または患者は、ヒトである。

40

【0097】

本明細書で使用される場合、「哺乳動物」は、その通常の意味を有し、霊長類（例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類）、実験動物（例えば、マウスおよびラット等のげっ歯類）、家畜（雌ウシ、ブタ、ミンク、ヒツジおよびウマ等）、および家庭内動物（イヌおよびネコ等）を含む。本発明の一態様では、固定用量のトリエチレントトラミンニコハク酸塩は、動物の飼料または水に添加される。本発明は、動物の飼料または水に固定用量のトリエチレントトラミンニコハク酸塩を含む製造物品を含む。

50

【0098】

本明細書で使用される場合、用語「患者に受けさせること」または「に投与すること」は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の *in vivo* 存在を確実にする任意の能動的または受動的モードを含む。好ましくは、投与モードは経口である。しかしながら、すべての他の投与モード（特に非経口、例えば、静脈内、筋肉内等）が企図されている。

【0099】

用語「銅関連疾患、障害または状態を処置すること」または同様のものは、病理学的な、過剰なもしくは不要な銅によって特徴付けられる疾患、障害もしくは状態、または、例えば、ウィルソン病、心不全、糖尿病性心筋症、左心室肥大、真性糖尿病、アルツハイマー病、パーキンソン病、特発性肺線維症およびがんを含む、銅（II）キレート剤で処置可能な疾患、障害もしくは状態、またはその1つまたは複数の症状を、予防すること、減速させること、低減させること、減少させること、停止させることおよび／または反転させることを指す。本明細書において記述されているトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量および処置方法を使用して、銅関連疾患、障害または状態を処置してよい。

10

【0100】

「銅過剰を処置すること」は、対象における病理学的な、過剰なもしくは不要な銅を、全体的にもしくは部分的に予防すること、減速させること、低減させること、減少させること、停止させることおよび／もしくは反転させること、ならびに／または過剰なもしくは不要な銅の1つもしくは複数の症状を処置することを指す。本明細書において記述されているトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量および処置方法を使用して、銅過剰を処置してよい。

20

【0101】

用語「予防すること」は、全体的にもしくは部分的に予防すること、または回復させることまたは制御することを意味する。故に、疾患、障害または状態を予防することは、疾患、障害または状態を、全体的にもしくは部分的に予防すること、または回復させることまたは制御することを意味する。本明細書において記述されているトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量および処置方法を使用して、銅過剰、および銅関連疾患、障害または状態を予防してよい。

【0102】

本明細書で使用される場合、用語「有効量」または「治療有効量」は、本明細書において記述されているトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の量を指す。例示的な有効量は、本明細書において記述されており、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩を含むまたはそれから本質的になる、1日当たり約2400mg～1日当たり約3000mgまでの範囲内の用量を含む。一態様では、有効量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、少なくとも約95%純粋、少なくとも約99%純粋、または100%純粋である。別の態様では、有効量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の結晶形である。この方法のさらに別の態様では、有効量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩無水物である。方法のまた別の態様では、有効量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、固定用量錠剤またはカプセル剤の形である。1つの好ましい実施形態では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の有効固定用量は、約400mg、約500mg、約600mgまたは約700mgである。350mgの固定用量も記述されている。

30

40

【0103】

故に、一態様では、「有効量」は、所望の治療または防護結果を実現するための、必要な投薬量で必要な期間にわたって有効な量を指す。例えば、限定としてではないが、「有効量」は、銅関連疾患、障害もしくは状態の徴候および／もしくは症状を処置する、またはそうでなければ銅過剰を処置することができる、本明細書で開示されるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の量を指し得る。一実施形態では、量の効用は、本明細書で開示される通りのトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の投薬後に、対象の応答および／または対象の尿もしくは血漿中の銅量を決定することによって評価される。好ましくは、有効量

50

は、正常な銅レベルを維持するか、または対象の銅レベルを正常の少なくとも約 70 % 以内もしくは本明細書において記述されている他のレベル内に維持する。

【0104】

本明細書で使用される場合、「防護有効量」は、所望の防護結果を実現するための、必要な投薬量で必要な期間にわたって有効な量を指す。典型的には、防護固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、対象において、銅関連疾患、障害または状態の前にまたは初期段階で使用されるため、防護有効量は、治療有効量未満であってよいが、必ずしもそうとは限らない。防護用量は、銅関連疾患、障害または状態が、例えばいずれも本明細書において記述されている通りの初回、ボラスまたは負荷用量（単回または複数回）の制御下に置かれたならば、維持用量としても役立ち得る。

10

【0105】

「薬学的に許容される」が意味するのは、例えば、製剤の他の原料に適合し、そのレシピエントへの投与に概して安全であるか、または投与時に望ましくない有害な身体反応を引き起こさない、担体、希釈剤または賦形剤である。「薬学的に許容される担体」は、本明細書で使用される場合、医薬製剤中の、対象に安全に投与され得る、活性原料以外の原料を指す。薬学的に許容される担体は、緩衝剤、賦形剤、安定剤または保存剤を含むがこれらに限定されない。薬学的に許容される希釈剤、担体および／または賦形剤は、医薬組成物を調製する際に有用であり、その意図された機能を実施することを可能にしながら、本明細書において記述されている化合物と共投与されてよく、概して安全で非毒性であり、生物学的にも別様にも望ましくないものではない、物質を含む。薬学的に許容される希

20

【0106】

用語「医薬製剤」は、その中に含有されるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の生物活性を有効にさせるような形態であり、製剤が投与されるであろう対象にとって許容できないほど毒性である追加の成分を含有しない、調製物を指す。本発明の医薬製剤は、固定用量の本明細書で開示される通りのトリエチレンテトラミンニコハク酸塩と、薬学的に許容される担体とを含む。

【0107】

「銅キレート化剤」は、銅と結合またはそれを修飾し、銅（Ⅰ）または銅（Ⅱ）価と選択的に結合するかまたはそれを変性させ、血中および／または組織銅レベルを正常化するためならびに不要な銅蓄積を防止するために使用されるものを含む。銅キレート化剤は、そのプロドラッグを含む。銅価を正常化する他の作用物質および銅（Ⅱ）と選択的に結合するかもしくはそれを変性させる他の作用物質は、現在公知であるか後に開発されるのかにかかわらず、この定義内に含まれる。

30

【0108】

「銅金属イオン封鎖剤」または「銅剥奪剤」は、その種々の形態のいずれかまたはすべてで銅と結合するおよび／またはその能力を抑制することができる作用物質である。銅剥奪剤は、本明細書において記述されているものを含む、キレート剤、総銅を低減させる作用物質、銅価を低減させる作用物質、利用可能な細胞内銅の量を低減させる作用物質を含む。銅剥奪剤は、銅変性剤、すなわち、細胞内含有量を含む体内の銅含有量を変性させることによって、または銅の利用可能性を変性させることによって銅を低減させるために使用される作用物質も含む。銅は必須細胞内栄養素であり、故に、本発明は、安全な患者の銅レベルを維持しながら細胞内銅含有量を低減させるための方法を含むことが理解される。銅剥奪剤は、銅除去剤、すなわち、体内からおよび／または細胞内から銅を除去する作用物質を含む。

40

【0109】

本明細書で使用される場合、哺乳動物において、銅関連疾患、障害または状態の徴候および／または症状の「処置」またはそれらを「処置すること」という用語は、文脈が許す限り、（i）状態または疾患を予防すること、すなわち、疾患の1つまたは複数の臨床症

50

状を回避すること、(i i) 状態または疾患を阻害すること、すなわち、1つまたは複数の臨床症状の発病または進行を阻止すること、および／または(i i i) 状態または疾患を軽減すること、すなわち、1つまたは複数の臨床症状の退行を引き起こすことを意味する。故に、「処置」(および「処置する」または「処置すること」等のその文法的変形体) は、通例、処置されている個体、組織または細胞の自然経過を変更するための試みにおける臨床介入を指し、防護のためまたは臨床病理学の過程でのいずれかで実施され得る。該用語は、対象が完全復調まで処置されることを必ずしも暗示するとは限らない。したがって、「処置」は、銅関連疾患、障害または状態の症状または重症度を低減させる、緩和するまたは回復させること、あるいは銅関連疾患、障害または状態を発病するリスクを予防するまたは別様に低減させることを含む。これは、銅関連疾患、障害または状態の完全なまたは部分的な緩解状態を維持することまたは促進することも含み得る。本明細書において記述されているトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量は、処置に使用される。

10

【 0 1 1 0 】

本明細書で使用される場合、「に関連する」は、単に両方の状況が存在することを意味し、一方が必ずしも他方と因果関係があることを意味するとして解釈されるべきではない。

【 0 1 1 1 】

用語「キレート可能な銅」は、銅(I I) 等のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩によって結合され得るそのキレート可能な形態のいずれかの銅を含む。したがって、用語「銅価」(例えば、元素、塩等) は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩によるそのようなキレーションに利用可能な体内での任意の適切な形態の銅を意味する(例えば、細胞内組織とは対照的に細胞外組織中にあるならびに細胞外部および／またはコラーゲンとおそらく結合している) 。本発明のある特定の方法および組成物を使用して、正常または正常に近い銅価(例えば、正常の例えば約 7 0 ~ 7 5 % 以内、または対象にとって有害ではない他の銅価量) を維持しながら、キレート可能な銅、例えば、キレート可能な銅(I I) と結合することができる。

20

【 0 1 1 2 】

記述および特許請求されているトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量は、銅(I I) 値と選択的に結合するかまたはそれを変性させ、血中および／または組織銅レベルを正常化するためならびに不要な銅蓄積を防止するために使用され、銅キレート剤によって処置可能な疾患、障害または状態を持つ対象に投与される。

30

【 0 1 1 3 】

トリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、そのプロドラッグを含み、用量は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩プロドラッグの「プロ」部分の分子量を占めるように修正される。

【 0 1 1 4 】

本明細書で開示されるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の用量は、単独でまたは1種もしくは複数の追加の原料と組み合わせて投与されてよく、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤および／または担体を含む医薬組成物に製剤化され得る。ある特定の実施形態では、本発明は、(a) ある用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩と、(b) 1種または複数の抗炎症剤および／または抗血管漏出剤とを含む組合せ製品を提供し、成分(a) および(b) は、同時にまたは順次に投与するのに適している。本発明の特定の実施形態では、本発明に従う組合せ製品は、成分の少なくとも1つが投与され、その間に他の成分が処置されている対象に対して依然として効果を有するような方式で使用される。トリエチレンテトラミンニコハク酸塩および／または抗炎症剤および／または抗血管漏出剤の用量は、同じまたは1つもしくは複数の異なる容器に含有され、別個に投与されてもよいし、あるいは任意の組合せで一緒に混合され、同時発生的に投与されてもよい。好ましくは、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩および／または抗炎症剤および／または抗血管漏出剤の両方または3つすべてが、経口投与用のカプセル剤にて組み合わせられる。

40

50

【0115】

別の実施形態では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンの代謝の阻害剤と組み合わせて使用される。これは、酵素N-アセチルアミノトランスフェラーゼおよび／またはスペルミン／スペルミジンN-アセチルアミノトランスフェラーゼ（SSAT1および／またはSSAT2）の阻害剤を含むように企図されている（が、この記述によって決して限定されるものではない）。

【0116】

トリエチレンテトラミンは、銅（II）イオンの強いキレート剤として動作することが理解される。故に、ウィルソン病の処置は、例として、体内からの銅（II）イオンの消失を強化することによって少なくとも部分的に動作すると考えられている。しかしながら、胃腸管からの銅の吸収を減少させることにより、トリエチレンテトラミンは処置において二重の正の効果を発揮することもできる。例えば、銅依存性酵素の作用を阻害することは、これらの酵素の作用を競合的に阻害するように、細胞外でまたは細胞内でのいずれかでトリエチレンテトラミンの有効濃度を実現することによって、最適化することができる。これらの条件下で、銅の消失の強化は、追加の治療的有用性を供与するであろう。

【0117】

Syprine（登録商標）は、非常に乏しい腸管吸収（実質的に10%未満の経口バイオアベイラビリティ）によって特徴付けられることが公知である。これは、その複数のイオン化可能な（塩基性）アミン基によって部分的に説明される。トリエチレンテトラミンの吸収の強化は、用量の実質的な低減を可能にし、副作用プロファイルの改善およびことによるとさらに良好な有効性を伴う可能性が高いであろう。

【0118】

N-アセチルアミノトランスフェラーゼによるまたはスペルミン／スペルミジンN-アセチルアミノトランスフェラーゼ（SSAT1および／またはSSAT2）酵素による、肝臓における—またはそのような酵素が十分な濃度で発現される場合はどこであっても—トリエチレンテトラミンの急速な代謝は、Syprine（登録商標）およびその他の塩形態に必要とされる高用量に寄与する制限要因である。故に、トリエチレンまたはトリエチレンテトラミンニコハク酸塩を含むその種々の塩形態の、これらの酵素の阻害剤との共投与は、バイオアベイラビリティの強化および用量の低下に有益となり得る。故に、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩（またはトリエチレンテトラミン二塩酸塩もしくはトリエチレンテトラミン四塩酸塩）を、N-アセチルアミノトランスフェラーゼおよび／またはスペルミン／スペルミジンN-アセチルアミノトランスフェラーゼ（SSAT1および／またはSSAT2）の阻害剤とともに製剤化または共投与してよい。そのような作用物質は、アセトアミノフェン、ジアリルスルフィドおよびカスポファンギン等の分子を含む。別の態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、スペルミジン—スペルミン—N（1）—アセチルトランスフェラーゼ（SSAT1および／またはSSAT2）の阻害剤と組み合わせて使用される。

【0119】

そのような組合せ製品は、本明細書において提供される方法および原理ならびに当技術分野において公知のものに従って製造され得る。本明細書において記述されている通りの方法において使用される組合せ製品も提供される。

【0120】

別個または共通の投与では、固定用量トリエチレンテトラミンニコハク酸塩製剤は、急速もしくは緩徐放出；即時、遅延、時限もしくは持続放出；またはそれらの組合せを提供するように調製され得る。製剤は、液体剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、舐剤、液滴剤（点眼剤を含むがこれに限定されない）、錠剤、顆粒剤、散剤、キャンディー剤、トローチ剤、カプセル剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、油剤、フォーム剤、スプレー剤、ミスト剤またはエアゾール剤の形態であってよい。例えば、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の胃滞留性または粘膜付着性製剤は、GI管におけるこの治療用物品の吸収を強化するまたは拡張することができる。トリエチレンテ

ラミンニコハク酸塩の遅延放出形態は、薬物が胃を通過した後にそれを放出することにより、代謝を回避し、吸収を持続および増大させ、バイオアベイラビリティを増大させるために役立つことになる。これらの調節放出製剤を仕上げるために種々の異なる手段が利用可能である。そのようなテクノロジーは、当業者に周知であり、具体的な技術および賦形剤は、問題の物品のADMEプロファイルによって提起される課題または難題に対処するように選択される。

【0121】

粘膜附着性製剤は、それらが水和される部位の上皮内層に付着する特異的なポリマーを含有する。故に、例えば、胃を通る移行後に十二指腸において放出される薬物は、GI管の壁に付着し、拡張されたおよび優先的な薬物放出ならびにこの部位からの吸収を引き起こす。口腔内、角膜、呼吸器系および腔組織も粘膜組織で覆われており、故に、そのような製剤の標的である。ほとんどのポリマーの粘膜附着特性は、分子量とともに増大し、故に、例えば200,000~700,000の範囲内のMWは、ポリオキシエチレンポリマーおよびコポリマーの粘膜附着性の強化と相関することが分かる。粘度、細孔径および架橋度は、粘膜附着性ポリマーの選択時に考慮される他の要因である。水素結合、柔軟性、水和度および膨潤も、粘膜附着性ポリマーからの薬物送達における重要な要因である。ポリオキシエチレン／ポリビニルアルコールに加えて、ポリマー性アクリルおよびメタクリル酸エステル、ならびに水酸化メタクリル酸ポリマーで構成される材料が、この目的のために有用である。キトサン、シアノアクリレート、ヒアルロン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ジェラン、ポリカーボポールおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムが、粘膜附着性製剤において使用されてきた他の関連ポリマーである。鼻粘膜附着性製剤は、そのような組織の特異的な特性に注意して開発される。経鼻送達システムは、メチルビニルエーテル、(ヒドロキシプロピル)メチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カーボポール-934PおよびオイドラギットRL-10のコポリマーを含む。ムチン、ゼラチン、ポリカルボフィルおよびポロキサマーは、腔または直腸粘膜附着性製剤に使用されるポリマーの例である。GI粘膜附着性システム用の経口送達システムは、キトサン、ポリアクリル酸、アルギネート、ポリメタクリル酸およびカルボキシメチルセルロースナトリウムによって代表される。粘膜附着性固定用量トリエチレンテトラミンニコハク酸塩製剤は、そのような化合物を使用して調製され得る。

【0122】

胃滞留性製剤は、概して、胃および近位腸において最適な吸収窓を有する薬物にデザインされる。流体力学的に平衡なシステム、浮遊ミクロスフェア、ガス発生錠剤、胃からの通過を防止するように膨潤する製剤、および胃壁に付着する製剤は、そのような製剤の例である。幽門括約筋を容易に通過することができないサイズに拡大する「プラグ」システムは、胃滞留性製剤の一例である。低密度(浮遊)またはガス発生(二酸化炭素)製剤は、長期間にわたって保持され、そのような技術は、そのような性能を最適化するために組み合わせ使用され得る。粘膜附着性ポリマーは、多くの場合、そのような効果をデザインして製剤にするためにも使用される。炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムと組み合わせたアルギン酸ナトリウムは、製剤が胃液中での浮力に基づいて胃内に保持されるような、「ラフティング」効果をもたらし得る。胃滞留性固定用量トリエチレンテトラミンニコハク酸塩製剤は、これらの方法および化合物を使用して調製され得る。

【0123】

本発明の方法において使用される好ましい銅キレート化剤は、本明細書において記述されている固定用量、およびそれらの固定用量を使用するトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の総投与量である。

【0124】

一態様では、固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、少なくとも約90%純粋、少なくとも約95%純粋および100%純粋を含む実質的に純粋である。一態様では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩無水物である。一態様では、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミ

ンニコハク酸塩の結晶形またはトリエチレンテトラミンニコハク酸塩無水物である。

【0125】

本発明の別の態様では、薬学的に許容される塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩多形である。トリエチレンテトラミンニコハク酸塩多形は、例えば、米国特許第8,067,641号において記述されている。一態様では、固定用量は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩多形を含み、多形は、米国特許第8,067,641号において見られる表3Bの座標によって定義される構造を有する結晶である。本発明の別の態様では、固定用量は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩多形を含み、多形は、米国特許第8,067,641号において見られる表3Cの座標によって定義される構造を有する結晶である。本発明の他の態様では、固定されたトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量は、米国特許第8,067,641号における表3Bの座標によって定義される構造を有する結晶を有するトリエチレンテトラミンニコハク酸塩多形から本質的になるか、または米国特許第8,067,641号における表3Cの座標によって定義される構造を有する結晶性トリエチレンテトラミンニコハク酸塩多形から本質的になる。

10

【0126】

固定用量の量および1日または他の定期的投薬

有効な固定されたトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量の量は、約400mg、約500mg、約600mgまたは約700mgである。350mgの固定用量も提供される。固定用量の量は、例えば、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量を、1日当たり約2400mg〜1日当たり約3000mgまで、または他の期間の範囲内で投与するために使用される。一態様では、有効量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、少なくとも約95%純粋、少なくとも約99%純粋または100%純粋である。別の態様では、有効量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の結晶形である。この方法のさらに別の態様では、有効量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩無水物である。方法のまた別の態様では、有効量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩は、固定用量錠剤またはカプセル剤の形である。総投薬量は、単回または分割投薬量単位（例えば、BID、TID）で与えられてよく、好ましくは、対象における正常な尿および／または血漿銅レベル、または正常の約70%〜75%を下回らないレベルを維持し得る。1つの好ましい実施形態では、固定用量はBID投与される。

20

30

【0127】

他の適応

一部の実施形態では、本発明は、美容上有効な分量の銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤、例えば、銅（II）キレート剤等の銅キレート剤、例えば、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩を含む、化粧用組成物を提供する。一部の実施形態では、本発明は、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤を含むまたはそれらから本質的になる組成物の投与により、脱毛を予防するもしくは減速させるまたは発毛を促進するための方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤を含むまたはそれらから本質的になる組成物の投与により、肝斑を予防する、低減させるもしくは消失させるまたは正常な皮膚の発達を促進するための方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤を含むまたはそれらから本質的になる組成物の投与により、セルライトを予防する、低減させるもしくは消失させるまたは正常な皮膚の発達を促進するための方法を提供する。一部の実施形態では、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤は、銅キレート剤である。一部の実施形態では、銅キレート剤は、銅（II）キレート剤、例えば、トリエチレンテトラミンである。一部の実施形態では、トリエチレンテトラミンは、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩である。一部の実施形態では、脱毛を予防するもしくは減速させるまたは発毛を促進するため、肝斑もしくはセルライトを予防する、低減させるもしくは消失させるまたは正常な皮膚の発達を促進するための、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤は、局所医薬製剤として投与される。一部の実施形態では、局所製剤は、ペースト剤、軟膏剤、油剤、クリーム剤、ローション剤、フォーム剤、ゲル剤、チ

40

50

ンキ剤、散剤、スプレー剤またはパッチ剤の形態で提供される。一部の実施形態では、脱毛を予防するもしくは減速させるまたは発毛を促進するため、肝斑もしくはセルライトを予防する、低減させるもしくは消失させるまたは正常な皮膚の発達を促進するための銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤は、極微針によって、または粘着パッチ、非粘着パッチ、閉塞パッチもしくはマイクロ電気パッチによって投与される。一部の実施形態では、脱毛を予防するもしくは減速させるまたは発毛を促進するため、肝斑もしくはセルライトを予防する、低減させるもしくは消失させるまたは正常な皮膚の発達を促進するための銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤は、経腸的に（例えば、経口的に、舌下に、口腔内に、経直腸的に等）、非経口的に（例えば、静脈内に、筋肉内に、皮下に等）、鼻腔内に、経皮投与、眼科投与によって、吸入等によって、投与される。一部の実施形態では、脱毛を予防するもしくは減速させるまたは発毛を促進するため、肝斑もしくはセルライトを予防する、低減させるもしくは消失させるまたは正常な皮膚の発達を促進するための銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤は、遅延または持続放出システムを使用して投与される。持続放出システムに含有される化合物の量は、例えば、組成物がどこに投与されるか、本発明の化合物の放出の動力学および持続時間、ならびに処置および／またはケアされる状態、障害および／または疾患の性質によって決まることになる。当業者ならば、本発明の化合物を含有する化粧用または医薬組成物を投与し得る異なる手段を知っている。

10

【0128】

一部の実施形態では、脱毛を予防するもしくは減速させるまたは発毛を促進するため、肝斑もしくはセルライトを予防する、低減させるもしくは消失させるまたはそうでなければ正常な皮膚の発達を促進するために処置を受けているエリアは、皮膚および／または皮膚関連（例えば、表皮、真皮、基底層および／または毛包）エリアの所望の領域への銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤の輸送を容易にするために前処置される。例えば、処置される皮膚領域は、皮膚切除技術（砂糖結晶、セルロース系植物物質、凍結CO₂、ポリマー性ビーズおよび／またはシリカ顆粒の適用等）によって、手動塗布によって等で処置され得る。同様に、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤で処置される皮膚領域は、界面活性剤および／または化学還元剤等の、角質層の厚さを低減させるまたは透過性を増大させる化学剤の適用によって調製され得る。一部の実施形態では、皮膚および／または皮膚関連エリアは、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤の適用の前または同時のパルスレーザー光および／または音響エネルギー（例えば、超音波を介する）の適用によって調製され得る。同様に、皮膚は、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤の適用前に、剥離技術（粘着フィルム、テープまたはワックスの塗布およびその後の除去等）で調製され得る。皮膚は、そのような皮膚の調製処置の前、最中および／または後に、銅金属イオン封鎖剤または銅剥奪剤含有組成物で処置され得る。例えば、上述した通りの皮膚の調製処置は、ディフェンシン含有組成物の塗布の前に適用され得る。代替として、上述した通りの皮膚の調製処置は、ディフェンシン含有組成物の皮膚への塗布後に適用され得る。銅金属イオン封鎖剤および銅剥奪剤は、連続または不連続方式で適用され得る。

20

30

【0129】

製造

本発明における使用に好適なトリエチレントラミンニコハク酸塩は、公知の製造元から入手され得るか、または当技術分野において公知の方法を使用して合成され得る。製造方法は、例えば米国特許第9,556,123号において記述されており、これは、トリエチレントラミンの合成およびそれらの生成における有用な中間体について記述している。米国特許第8,067,641号は、実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩、実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩無水物、およびトリエチレントラミンニコハク酸塩多形の合成のための方法について記述している。

40

【0130】

他の銅キレート剤を含む他の銅金属イオン封鎖剤および銅剥奪剤、ならびに組成物および調製物は、種々の製造業者または製造元から獲得され得るか、または当技術分野における方法に従って作製され得る。

50

【0131】

医薬調製物

薬学的に許容されるビヒクル中に存在する固定用量のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩を含む、医薬調製物も提供される。用語「薬学的に許容される」は、上記で明記されている意味を有し、ヒト等の哺乳動物における使用のために、連邦もしくは州政府の規制機関によって承認されたまたは米国薬局方もしくは他の一般的に認識されている薬局方に収載されている、それらのビヒクルを含む。用語「ビヒクル」は、哺乳動物への投与のために本発明の化合物が用いて製剤化される、希釈剤、アジュバント、賦形剤または担体を指す。

【0132】

一態様では、本開示は、固定用量トリエチレンテトラミンニコハク酸塩が（単独でまたは別の活性原料と一緒に）、それ（またはそれら）を、1種または複数の薬学的に許容される希釈剤、担体、アジュバント等と、医薬製剤の分野の当業者に公知である方式で組み合わせることによって調製される、医薬調製物を提供する。固定剤形は、それを、1種または複数の薬学的に許容される希釈剤、担体、アジュバント等と、医薬製剤の分野の当業者に公知である方式で組み合わせることによって調製され得る。

【0133】

賦形剤の選択は、一つには活性原料によって、および組成物を投与するために使用される特定の方法によって、決定されることになる。したがって、本発明の医薬組成物の多種多様な好適な製剤がある。

【0134】

本明細書において有用な剤形は、哺乳動物、特にヒトへの投与に好適な化合物の医薬製剤に好適であることが当技術分野において公知である任意の適切な剤形、特に（それだけではないが）ヒトへの投与用の治療化合物を含む溶液剤、錠剤またはカプセル剤中での安定化に好適なものを含む。

【0135】

組成物は、上記で言及したものを含み、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、散剤、持続放出製剤、溶液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアゾール剤、注射用液体剤、経皮送達デバイス（例えば、経皮パッチ）、または任意の他の適切な組成物を含む、任意の標準的な公知の剤形の形態をとり得る。本発明が関連する分野の当業者ならば、処置される状態の性質および必要以上の実験をすることなく使用される活性剤を考慮して、最も適切な剤形が分かるであろう。固定されたトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量および用量範囲は、本明細書において記述されている。他の活性剤（例えば、抗炎症剤）の1種または複数の、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩固定用量を持つ単一の組成物に製剤化し得ることが分かるはずである。ある特定の実施形態では、好ましい剤形は、注射用溶液剤、経皮パッチ中の局所製剤、および経口製剤を含む。本発明の剤形は、ヒトへの投与に好適な化合物の医薬製剤に好適であることが現在公知であるまたは後に発見される任意の適切な剤形を含む。

【0136】

一例は、経口剤形の場合、例えば消化管において効果を誘導する前に、化合物を分解から保護することができる、錠剤、カプセル剤、キャンディー剤等の経口送達形態、または任意の液体形態である。

【0137】

本発明の特定の製剤は、固体形態、特に経口投与用の錠剤またはカプセル剤である。

【0138】

錠剤またはカプセル剤中のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の緩徐または調節放出調製物が好ましい。

【0139】

標準的な希釈剤、担体および／または賦形剤に加えて、本発明に従う組成物は、1種または複数の追加の構成要素とともに、あるいは、例えば、活性もしくはバイオアベイラビ

10

20

30

40

50

リティを強化する、完全性を保護するまたはその半減期もしくは保存可能期間を増大させるのを助ける、対象への投与時の緩徐放出を可能にする、または他の望ましい利益を提供するような方式で、製剤化され得る。例えば、緩徐放出ビヒクルは、マトリックスからの生成物の持続放出を経時的に可能にするように、マクロマー、ポリ（エチレングリコール）、ヒアルロン酸、ポリ（ビニルピロリドン）またはヒドロゲルを含む。さらなる例として、組成物は、保存剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、コーティング剤、緩衝剤等も含み得る。本発明が関連する分野の当業者ならば、特定の目的に望ましいものとなり得るさらなる添加物を容易に同定するであろう。

【0140】

本発明の固定されたトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量は、持続放出システムによって投与され得る。持続放出組成物の好適な例は、造形品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態の半透過性ポリマーマトリックスを含む。持続放出マトリックスは、ポリ乳酸（米国特許第3,773,919号；EP58,481）、L-グルタミン酸およびガンマー-エチル-L-グルタミン酸塩のコポリマー、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、エチレン酢酸ビニル、またはポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸（EP133,988）を含む。持続放出組成物は、リポソーム封入された（例えば、カプセル化された）化合物も含む。銅キレート化剤を（単独でまたは抗ウイルスおよび／もしくは抗炎症剤と一緒に）含有するリポソームは、例えば、DE3,218,121；EP52,322；EP36,676；EP88,046；EP143,949；EP142,641；日本国特許出願第83-118008号；米国特許第4,485,045号および同第4,544,545号；ならびにEP102,324において記述されているものを含む公知の方法によって調製され得る。通常は、リポソームは、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩をカプセル化するために使用されてよく、小さい（約200～800オングストロームまで）単一ラメラ型であり、脂質含有量が約30モルパーセントのコレステロールよりも大きく、選択された割合が最も効果的な療法のために調整される。例えば、PGLAナノもしくは微粒子または*in situ*イオン活性化ゲル化システムを使用する緩徐放出送達を使用してもよい。

【0141】

本発明の別の目的は、それらの薬物動態プロファイルが以前の製剤よりも優れているトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の製剤を提供することである。優れているとは、トリエチレンテトラミンの吸収、分布の増大、代謝または消失の減速が、より低い用量で治療有効性の強化または同等の有効性をもたらし得ることであると理解される。これらの同じ製剤のいずれかまたはすべては、それらの薬物動態プロファイルも変更するまたは改善するように、および意図される使用のための改善されたまたはより好適な製品を提供するように、トリエチレンテトラミンの異なる塩の形または遊離アミン塩基を用いて実践され得ることがさらに理解される。そのような目的は、所望の転帰を実現するために、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩またはトリエチレンテトラミンの他の塩の製剤を変性させることによって、様々に実現され得る。

【0142】

1つのそのような例において、所望の塩形態は、胃部滞留性用量形態（GRDF）を使用して製剤化され得る。そのような送達形態は、胃部滞留時間を持続させるという意図で製剤化され、故に、吸収を強化する。そのような戦略では、例えば、1）通過遅延剤、2）大型の単一の単位剤形、3）生体接着性薬物送達システム、4）重いペレット、および5）浮揚性形態を用いてよい。カーボポール、キトサン、アルギン酸ナトリウム、HPMC、ポリアクリル酸、ポリエチレングリコール等のポリマーおよびこれらのポリマーの変性形態は、数ある中でのいくつかの例として、胃部滞留を実現するために様々に使用される。

【0143】

非即時放出のための調節剤形の第2の例において、生成物は、剤形が胃を出した後まで薬物の放出を遅延させるように製剤化される。遅延放出形態では、放出プロファイルは即時

10

20

30

40

50

放出形態のものと同様または等しいが、薬物の実際の放出は、胃を通る移行が完了した後まで活性原料が剤形造粒から放出されないように、例えば腸溶コーティングによって遅延する。この戦略の一例としての腸溶コーティングは、例えば、pHが5.5を上回るまで水性媒質に溶解しない（メタ）アクリル酸ポリマーを使用することによって遂行され、故に、活性原料を放出することなく胃を通して移行する剤形を実現する。

【0144】

拡張放出剤形は、薬物の放出プロファイルが即時放出製品のものを超えて拡張されているという点で遅延放出とは異なっている。拡張放出のための機序は、遅延した溶解、拡散、インタクトな剤形からの浸透圧による送達、水文学的または流体力学的平衡を維持すること、およびイオン交換を含む。拡張放出送達を取得する伝統的な手段は、カルボキシメチルデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム等の選択された量の非架橋膨潤剤の存在下、非イオン性セルロースエーテル（HPMC等；US 8865778 B2を参照）のマトリックス中で製剤化することである。同じ結果を実現するための他のアプローチが公知である。例えば、浸透圧剤および水膨潤性ポリマーを含有する薬物送達製剤コアは、薬物を制御された拡張方式で送達するための駆動力として容易に使用される。

【0145】

本発明の方法および組成物の調製において使用するための治療用製剤は、調剤分野において周知である任意の方法によって調製され得る。例えば、Gilman et al. (eds.) GOODMAN AND GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASES OF THERAPEUTICS (8th ed.) Pergamon Press (1990); および Remington, THE SCIENCE OF PRACTICE AND PHARMACY, 20th Edition. (2001) Mack Publishing Co., Easton, Pa.; Avis et al. (eds.) (1993) PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: PARENTERAL MEDICATIONS Dekker, N.Y.; Lieberman et al. (eds.) (1990) PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS Dekker, N.Y.; および Lieberman et al. (eds.) (1990) PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: DISPERSE SYSTEMS Dekker, N.Y.を参照されたい。組成物は、例えば、Gennaro A R: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^{sup}.th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2000のような標準的な参考文献において見られるような標準的な技術に従って製剤化されてもよい。

【0146】

本発明の特定の製剤は、経鼻投与のための形態、例えば、ナノエマルジョンである。本発明の他の製剤は、経皮パッチの形態である。

【0147】

本発明の他の製剤は、本明細書において記述されている量の固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩から本質的になる。好ましいのは、固定用量の実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩無水物から本質的になる製剤であり、すなわち、少なくとも約90%純粋、少なくとも約95%純粋、または100%純粋である。

【0148】

製造物品／キット

本発明は製造物品も含む、または銅関連疾患、障害または状態について対象を処置するのに有用な材料を含有する「キット」が提供される。キットは、固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩、好ましくは実質的に純粋なトリエチレントラミンニコハク酸塩無水物を含むまたはそれから本質的になる容器を含む。キットは、容器に接触したまたは関連付けられた（またはオンラインでもしくはクラウド内で、またはフラッシュドライブ内でもしくは別のストレージ機構で利用可能であることが注記された）ラベルまたは添付文書をさらに含み得る。用語「添付文書」は、治療用製品の商用パッケージに慣例的に含まれる（またはオンラインで利用可能な）使用説明書を指すために使用され、これは、そのような治療用製品の使用に関する適応、用法、投薬、投与、禁忌および／または警告についての情報を含む。

10

20

30

40

50

。容器は、例えば、プラスチックを含む様々な好適な材料から形成され得る。容器は、錠剤またはカプセル剤の形で組成物を含有するパッケージであってもよく、後者が好ましく、固定用量トリエチレントラミンニコハク酸塩は、例として、ブリスターパック内で提供される。ラベルまたは添付文書は、組成物が、銅過剰もしくはは不要な銅に関連するまたはそうでなければ銅キレート剤で処置可能である疾患、障害または状態を有する（またはは有する疑いのある）対象を処置するために使用されることを指し示す。一実施形態では、使用説明書は、トリエチレントラミンニコハク酸塩が、トリエチレントラミンニ塩酸塩またはDPAをこれまでに受けているウィルソン病を持つ患者に投与されるべきであることを記載している。他の実施形態では、使用説明書は、トリエチレントラミンニコハク酸塩が、心不全、糖尿病性心筋症、左心室肥大、がん、または本明細書において記述されている別の疾患、障害もしくはは状態を持つ患者に投与されるべきであることを記載している。使用説明書は、本明細書において記述されている用量または投薬レジメンの1つまたは複数を指すことになる。

10

【0149】

本発明の別の実施形態では、製造物品は、本明細書において記述されている障害の処置に有用な、ある用量（単回または複数回）のトリエチレントラミンニコハク酸塩を含有する。製造物品は、容器、ラベルおよび添付文書を含む。好適な容器は、例えば、ボトル、ブリスターパック等を含む。容器は、ガラスまたはプラスチック等の様々な材料から形成され得る。容器は、状態を処置するために有効なある用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩組成物を保持する。容器に接触したまたは関連付けられたラベルは、トリエチレントラミンニコハク酸塩用量組成物が、選択された状態を処置するために使用されることを指し示す。ある特定の実施形態では、患者はウィルソン病を有する。一部の実施形態では、患者は、ウィルソン病を以前に処置したことがあり、その患者の以前の療法に耐性がない。ある特定の実施形態では、患者は心不全を有する。ある特定の実施形態では、患者は糖尿病性心筋症を有する。ある特定の実施形態では、患者は左心室肥大を有する。ある特定の実施形態では、患者はがんを有する。添付文書は、例えばclinicaltrials.govにおいて見られる臨床試験結果の一部もしくははすべて、または後に公開されるものを必要に応じて含有し得る。

20

【0150】

固定用量トリエチレントラミンニコハク酸塩による療法の評価は、哺乳動物（人間を含む）において利用可能な銅価を参照することによって遂行され得る。銅価の存在に関係する「上昇」への本明細書における言及は、測定した際に少なくとも約10mcgの遊離銅／血清dLを有するヒトを含むことになる。総血漿銅マイナスセルロプラスミン結合銅と等しい遊離銅の測定は、種々の手順を使用して為され得る。好ましい手順は、Merck & Co datasheet (www.Merck.com)で、ウィルソン病の処置に使用される化合物であるSYPRINE（トリエンチン塩酸塩）カプセル剤について開示されており、定量的に決定された総銅とセルロプラスミン銅との間の差異を計算することにより、血清中の遊離銅（cooper）を決定するために24時間の尿中銅分析が行われる。

30

【実施例】

【0151】

本発明は、本明細書において記述および特許請求されている固定用量のトリエチレントラミンニコハク酸塩の発明を取り巻く発見に関連する方法に関し、それらについて記述する。

40

【0152】

以下の実施例は、本発明をいかにして作製および使用するかについての完全な開示および記述を当業者に提供するように提示されるものであり、本発明者らが自分たちの発明であるとみなすものの範囲を限定することを意図しておらず、以下の実験がすべてまたは唯一の実験であることを表すことを意図するものでもない。

【0153】

実施例1は記述する。

50

【0154】

実施例1は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩がヒトにおいて良好な吸収（およそ70%と推定される）を有するであろうと予測した、標準的なアッセイを使用する *in vitro* 研究について記述するものである。

【0155】

実施例2は、雄アルビノおよび雄有色素ラットへの経口投与後のトリエチレンテトラミンニコハク酸塩の組織分布についての定量的 *in vivo* 研究である。両方の種において、脳、心臓、肺および肝臓等を含む42の異なる体組織全体にわたって、有意な組織浸透が見られた。雄有色素ラットにおいて、放射能の最大組織濃度は、1時間～8時間時点の間で均等に分布していた。最高レベルの放射能は投薬後1時間での肺を含む種々の組織において見られ、肺への浸透は全8時間にわたって続いた。投薬後24時間で、雄有色素ラットにおいて消失が進行中であり、測定された組織のおよそ半分が、定量限界未満の放射能のレベルを有していた。投薬後72時間で、雄有色素ラットにおける放射能の消失はほぼ完了しており、組織のおよそ65%が定量限界未満であった。

10

【0156】

銅剥奪化合物トリエチレンテトラミンニコハク酸塩についての新規投薬レジメンが実施例3および4において記述されており、これは、トリエチレンテトラミン、その2つの主要な代謝物のヒト母集団薬物動態および薬力学モデリング、ならびに、健康な成人志願者に対するトリエチレンテトラミンニコハク酸塩およびトリエチレンテトラミンニ塩酸塩の経口双方向クロスオーバー投与後の銅排泄について記述し、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩のバイオアベイラビリティを明らかにする。

20

【0157】

（実施例1）

経口バイオアベイラビリティについてのCaco-2 *in vitro* モデルの使用を介する化合物透過性におけるPgp関与の評価

哺乳類の腸組織におけるp-糖タンパク質（Pgp）排出ポンプの存在はこれまでに実証されており、薬物の能動輸送機構において中心的な役割を果たす。

【0158】

この研究の狙いは、ヒト腸障壁についてのCaco-2 *in vitro* モデルを使用して、試験化合物であるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩（PX811019）の透過性および代謝におけるPgpの関わりを評価することであった。

30

【0159】

in vitro で高度に可溶性かつ低毒性の化合物であることから、ならびに後述する *in vitro* Papp値に基づき、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩はヒトにおいて良好な吸収（およそ70%と推定される）を有するであろうと予測される。

【0160】

腸管輸送研究において最も一般的に使用されるモデルは、ヒト腸細胞系、具体的には、結腸癌に由来するHT29およびCaco-2細胞系（Wils P., et al. Differentiated intestinal epithelial cell lines as in vitro models for predicting the intestinal absorption of drugs. Cell Biol. Toxicol. 10:393, 1994; Boulenc X. Intestinal Cell Models: Their use in evaluating the metabolism and absorption of xenobiotics. STP.Pharma. Sciences 7:259, 1997）であり、医薬品研究において腸管吸収を評価するために最も広く使用されるのは、Caco-2細胞である。Meunier V, et al. The human intestinal epithelial cell line Caco-2; Pharmacological and pharmacokinetic applications. Cell Biol. Toxicol. 11:187, 1995.それらの分極を強化する条件下、固体透過膜上で21日間にわたって培養した、この結腸癌由来の細胞系は、十分に分化した細胞の融合性単層を実現し、頂端微絨毛が腸管腔および完全に分化した側底面を模倣しており、通例血液系と接触している細胞表面と同等である。さらに、それらは、ヒト小腸上皮由来の腸細胞に酷似する表現型および生理学的特徴を提示す

40

50

る。Zweibaum A., et al. Use of cultured cell lines in studies of intestinal cell differentiation and function. In: M. Field and R.A. Frizzel (eds), Handbook of physiology. The gastrointestinal system. Vol IV: Intestinal absorption and secretion. American Physiological Society, Washington DC. 223, 1991. Artursson P., and Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. Biochem. Biophys. Res. Com. 175:880, 1991を参照されたい。

【0161】

このプロジェクトの主目的は、 $[^{14}\text{C}]$ 放射性標識試験物質であるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩 ($[2-^{14}\text{C}] \text{PX811019}$) の代謝および透過性における Pgp 関与に対処すること、ならびに、非標識トリエチレンテトラミンニコハク酸塩試験物質 (PX811019) が Pgp 阻害剤または基質を表すか否かをさらに決定することであった。この狙いのために、単層の完全性および機能性について評価されている Caco-2 細胞の極性化培養物を、GI 障壁についての *in vitro* モデルとして使用した。

【0162】

Caco-2 培養物に対する非標識トリエチレンテトラミンニコハク酸塩 (PX811019) 細胞毒性の評価：この狙いのために、WST-1 アッセイを実施した。哺乳類細胞において細胞増殖、細胞生存度および細胞毒性を測定するためのこの標準的なアッセイでは、ミトコンドリア損傷の指標としてミトコンドリアのコハク酸デヒドロゲナーゼ活性の測定を利用し、初期の細胞毒性事象を検出するのに最も感度が高いうちの1つとして許容される。Caco-2 細胞を、透過性アッセイ等において、 5×10^5 細胞/cm² の密度で96ウェルプレートに播種した。48時間の培養後、非標識 PX811019 を HBSS ($\times 1$) - Ca^{2+} + Mg^{2+} - pH = 7.4 緩衝剤中8つの異なる濃度 (1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.0625, 0.0312, 0.0156, 0.0078 mM) で適用し、37℃で2時間にわたってインキュベートした。次いで、細胞を、WST-1 適用および ELISA プレートリーダーにおける 450 nm での吸光度の測定により、生存度について確認した。各濃度を三連で試験した。

【0163】

Caco-2 障壁モデルにおける $[2-^{14}\text{C}]$ トリエチレンテトラミンニコハク酸塩 (PX811019) 透過性の評価：Caco-2 培養物に対する細胞毒性が評価されたら、 $[2-^{14}\text{C}] \text{PX811019}$ を、トランスウェルフィルター (直径 6.5 mm; 0.4 μm 細孔) 中の21日目の Caco-2 極性化培養物上でインキュベートした。TEER 測定ならびにルシファーイエロー (低透過性マーカー) およびアンチピリン (高透過性マーカー) の透過性を最初の実施して、障壁の完全性および品質について確認した。ジゴキシンを、培養物における Pgp 活性を確認するためのマーカーとして使用した。並行して、透過性アッセイにおいて使用した濃度で、非標識 PX811019 を、対照トランスウェルフィルターの頂端コンパートメント内にルシファーイエローと一緒に適用することにより、障壁の完全性に対する試験化合物の効果を決定した。次いで、透過性評価のために、 $[2-^{14}\text{C}] \text{PX811019}$ を供与体コンパートメント内に、HBSS ($\times 1$) - Ca^{2+} + Mg^{2+} - pH = 7.4 緩衝剤中1つの非毒性濃度 (1 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$; 0.02 mM) で適用し、単独でまたはベラパミルもしくはアジ化ナトリウムの存在下、37℃で1時間にわたってインキュベートした。0、15、30、45、60 および 120 分後に受容体コンパートメントから試料を回収し、液体シンチレーション計数によってさらに分析した。試料を、物質収支評価のために時間0および120分に供与体コンパートメントからも回収した。各条件を、Caco-2 障壁の存在下、3つの複製されたトランスウェルフィルターで実施した。シンチレーション計数による試料分析から取得された dpm 一次データに基づき、透過性係数 (Papp、単位 cm/s) を A-B (頂端-基底) および B-A (基底-頂端) 方向の両方において計算し、 $[2-^{14}\text{C}] \text{PX8110}$

10

20

30

40

50

19 透過性を各実験条件下で評価した。

【0164】

Caco-2 障壁モデルにおける Pgp 活性に対する非標識トリエチレンテトラミンニコハク酸塩 (PX811019) 効果の評価: Caco-2 培養物に対するその透過性が評価されたら、 $[^3\text{H}]$ -ジゴキシンを、単独でまたは非標識トリエチレンテトラミンニコハク酸塩 (PX811019) と一緒に、トランスウェルフィルター (直径 6.5 mm; 0.4 μm 細孔) 中の 21 日目の Caco-2 極性化培養物上でインキュベートした。TEER 測定ならびにルシファーイエロー (低透過性マーカー) およびアンチピリン (高透過性マーカー) の透過性を最初の実施して、障壁の完全性および品質を確認した。並行して、透過性アッセイにおいて使用した濃度で、非標識 PX811019 を、対照トランスウェルフィルターの頂端コンパートメント内にルシファーイエローと一緒に適用することにより、障壁の完全性に対する試験化合物の効果を決定した。次いで、Pgp 活性に対する試験化合物の効果を評定するために、 $[^3\text{H}]$ ジゴキシ ($4 \mu\text{Ci}/\text{mL}$; 0.2 mM) を、単独でまたは同様のおよび非毒性濃度の PX811019 試験化合物 (0.2 mM) の存在下、HBSS ($\times 1$) - Ca^{2+} + Mg^{2+} - pH = 7.4 緩衝剤中、供与体コンパートメント内に適用し、37°C で 1 時間にわたってインキュベートした。0、15、30、45、60 および 120 分後に受容体コンパートメントから試料を回収し、液体シンチレーション計数によってさらに分析した。試料を、物質収支評価のために時間 0 および 120 分に供与体コンパートメントからも回収した。各条件を、Caco-2 障壁の存在下、3つの複製されたトランスウェルフィルターで実施した。シンチレーション計数による試料分析から取得された dpm 一次データに基づき、 $[^3\text{H}]$ ジゴキシンの透過性係数 (Papp、単位 cm/s) を A-B (頂端-基底) および B-A (基底-頂端) 方向の両方において計算し、Pgp 依存性ジゴキシンの透過性に対する PX811019 の効果を各実験条件下で評価した。

【0165】

主な結果

非標識トリエチレンテトラミンニコハク酸塩 (PX811019) は、試験した濃度のいずれにおいても、Caco-2 細胞に対していかなる細胞毒性も提示しなかった。

・ この研究において使用した Caco-2 極性化単層は、予測 *in vitro* 透過性アッセイに必要とされる障壁の状況のための品質基準を満たしていた: 両方の実験において、TEER 値は $1000 \text{ ohm} \cdot \text{cm}^2$ よりも高く; ルシファーイエロー (低透過性マーカー) についての Papp 値は $1 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$ よりも低く、アンチピリン (高透過性マーカー) についての Papp 値は $1 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$ よりも高いものであった。

・ ジゴキシンは、A-B 方向には低い Papp 値 ($0.75 \pm \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$) および B-A 方向には中程度の Papp 値 ($6.08 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$) を提示し、システムにおける Pgp 活性を指し示す非対称性指標は 8.06 であった。対照的に、これらの Caco-2 単層に適用された $[2-^{14}\text{C}]$ トリエチレンテトラミンニコハク酸塩 (PX811019) は、試験した非毒性濃度において中程度~高い A-B 透過性値を提示し、平均値は $9.87 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$ であり、B-A 方向またはベラパミルもしくはアジ化ナトリウムの存在下のいずれにおいても、透過性は観測されなかった。物質収支は、試験したすべての条件について、70~120%の間であった。

・ 試験化合物であるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩 (PX811019) の存在下、A-B または B-A 方向のいずれかにおけるジゴキシンの Papp 値は、試験化合物が頂端側に適用された場合にはジゴキシ単独で取得したものと同様であり (それぞれ $0.66 \pm 0.89 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$ および $12.7 \pm 6.76 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$)、側底側に適用された場合にはいずれもわずかに低減していた (それぞれ $0.2 \pm 0.35 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$ および $5.68 \pm 3.03 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{s}$)。しかしながら、いずれの事態でも、非対称性指標は維持され、さらには増大した。これは、ジゴキシンの輸送経路および故に Pgp 活性が、それが適用されるコンパートメントとは無関係に、非標識試験物質であるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩 (PX811019) の適用によっ

て影響されなかったことを指し示す。

【0166】

結論として、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩（P X 8 1 1 0 1 9）は、試験した濃度（1、0.5、0.25、0.125、0.0625、0.0312、0.0156、0.0078 mM）のいずれにおいても、C a c o - 2細胞に対していかなる細胞毒性も呈さなかった。この研究において使用したC a c o - 2極性化単層は、予測 *in vitro* 透過性アッセイに必要とされる障壁の状況の品質基準を満たしていた：T E E R 値は $1000\text{ ohm} \cdot \text{cm}^2$ よりも高く；P a p p ルシファーイエローは $1 \times 10^{-6}\text{ cm/s}$ よりも低く、P a p p アンチピリンは $10 \times 10^6\text{ cm/s}$ よりも高いものであった。さらに、ジゴキシンについて取得されたP a p p 値および非対称性指標は、P g p 活性のレベルがこの細胞モデルの許容される範囲内であることを指し示していた。

10

【0167】

加えて、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩（P X 8 1 1 0 1 9）は、両方のアッセイにおいて使用した濃度で、単層の完全性に影響を及ぼさなかった。これらのC a c o - 2単層に適用されたトリエンチンニコハク酸塩（P X 8 1 1 0 1 9）は、試験した濃度において中程度～高い透過性値を提示し、吸収性の（A - B）方向において、平均値は $9.87 \times 10^{-6}\text{ cm/s}$ であった。*in vitro* で高度に可溶性かつ低毒性の化合物であることから、ならびに *in vitro* P a p p 値に基づき、この化合物はヒトにおいて良好な吸収（およそ70%と推定される）を有するであろうと予測することができると。分泌（B - A）方向において透過性は観測されなかった。

20

【0168】

ジゴキシンP g p 基質からの透過性データと比較して、A - BおよびB - A方向の両方で取得されたP a p p データは、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩（P X 8 1 1 0 1 9）がP g p 非依存性極性化輸送経路を使用してC a c o - 2障壁を吸収性の方向に横断することを示唆していた。C a c o - 2単層を通るトリエチレンテトラミンニコハク酸塩（P X 8 1 1 0 1 9）A - B輸送は、アジ化ナトリウムおよびベラパミルの存在下で十分に阻害された。アジ化ナトリウムはA T P 合成阻害剤であるため、これは、試験物質（P X 8 1 1 0 1 9）の輸送がA T P 依存性であることを示唆していた。ベラパミルは通常は、透過性アッセイにおいて、A T P 結合カセットの阻害を介するP g p 阻害剤として使用される。しかしながら、これは、C a ²⁺ チャネル遮断薬、より具体的にはL型チャネルとして広範に記述されてきている。トリエチレンテトラミンニコハク酸塩輸送のA - B分極および非対称性指標が、P g p は関わっていなかったことを指し示したので、ベラパミルの存在下でのデータは、この作用物質が、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩のための特異的な輸送体の遮断薬として作用することを示唆するであろう。これらのデータに基づいて、試験物質の腸障壁を通る輸送の考えられる機構は、能動A T P 依存性および／またはC a ²⁺ 依存性輸送体経路を介するものとなり得る。

30

【0169】

単独および試験物質の存在下でジゴキシンの用いる透過性アッセイから取得されたデータは、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩がP g p 活性に影響を及ぼさなかったことを示した。さらに、これはジゴキシンと競合しなかったため、P g p 基質ではないであろうとされ、研究において使用した細胞モデルおよび実験条件においてその透過性がP g p 依存性ではないことを示すデータをさらに裏付けている。

40

【0170】

（実施例2）

[2 - ¹⁴C] P X 8 1 1 0 1 9 の単回経口投与後のラットにおける総放射能の定量的組織分布

研究目的：この *in vivo* 研究の目的は、雄アルビノおよび雄有色素ラットへの経口投与後の銅剥奪化合物トリエチレンテトラミンニコハク酸塩の組織分布についての定量的情報を提供することであった。投薬後1、3、8および24時間で犠牲にした3匹のアルビノ雄ラットからならびに投薬後1、8、24、72、168および336時間の1匹

50

の有色素ラットから採取した全身切片に対して、全身蛍光体イメージング（WBPI）を行った。個々の切片内の組織放射能濃度を、蛍光体イメージャーシステムを使用して定量化した。各時点において選択された切片の注釈付きイメージを、この目的のためにデザインされた補助的なソフトウェアパッケージを使用して生成した。犠牲にする直前にすべての動物から終末期血液試料を採取し、放射能について分析した。研究は、医薬品安全性試験実施基準（GLP）を順守して行った。

【0171】

試験物質：Selciaによって99.6%の放射化学的純度の固体として供給される $[2-^{14}C]$ PX811019（放射性標識トリエチレンテトラミンニコハク酸塩）。真正性および放射化学的純度は、この研究において使用する前に、Aptuitで高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用して決定した。

10

【0172】

分析試薬：液体シンチラント、Gold Star（商標）はMeridian（Epsom, Surrey, UK）から入手し、Ultima Gold（商標）およびPermafluor（登録商標）E+はPerkinElmer LAS（UK）Ltdから入手した。CO₂吸収液Carbo Sorb（登録商標）EもPerkinElmer LAS（UK）Ltdから入手した。別段の記載がない限り、すべての他の分析試薬は少なくとも標準的な分析検査室用試薬グレードのものであり、主としてVWR International Ltd（Poole, Dorset, UK）およびSigma-Aldrich Company Ltd（Poole, Dorset, UK）から入手した。脱イオン水は自社で調製した。

20

【0173】

【表9】

動物:この研究において使用するために十分な数の動物を入手した。

種:	ラット	ラット
系統:	スプラッグ・ドリー	リスターフーデッド
性別:	雄	雄
週齢:	6週	6週
動物の数:	12	6
順化:	7日	7日
供給源:	Harlan UK Limited	Harlan UK Limited

30

【0174】

尾部に消えないインクで印を付けることによって動物を一意に識別し、動物の数を恣意的に配分した。すべての研究は、1986年の動物（科学的処置）法、法の施行に関する英国内務省のガイダンスならびに実験動物のケアおよび収容についてのすべての適用可能な実務規範に従って行った。使用した施設は、実験動物管理公認協会（AAALAC）によって完全に認定された。動物の健康を研究の前に評価し、すべての動物は健康であり、実験的使用に好適であると考えられた。

40

【0175】

研究デザイン：各ラットに、10mg/kg遊離塩基の標的用量レベルで $[2-^{14}C]$ PX811019の単回経口投与を受けさせた。投薬後1、3、8および24時間で犠牲にした3匹のアルビノ雄ラットからならびに投薬後1、8、24、72、168および336時間の1匹の有色素ラットから採取した全身切片に対して、定量的全身蛍光体イメージング（QWBPI）を行った。個々の切片内の組織放射能濃度を定量化し注釈を付け、各時点において選択された切片の代表的なイメージを生成した。犠牲にする直前にすべての動物から終末期血液試料を採取し、放射能について分析した。

【0176】

50

結果**【0177】**

放射化学的純度：使用前に、 $[2-^{14}\text{C}]$ PX811019の放射化学的純度が97.7%であり、単一の不純物が0.9%であることが決定された。製剤の平均放射性濃度は、投薬時に $22.2\ \mu\text{Ci/g}$ ($0.82\ \text{MBq/g}$)であることが決定され、製剤化された $[2-^{14}\text{C}]$ PX811019の平均比放射能は $22.2\ \mu\text{Ci/mg}$ ($0.82\ \text{MBq/mg}$)であることが決定された。

【0178】

投与した用量：投与した用量は、PX811019について $9.96\sim 10.2\ \text{mg/kg}$ の間の範囲であった。放射線量は、 $8.14\sim 8.32\ \text{MBq/kg}$ までの範囲であった。

10

【0179】

動物観察および環境制御：生存期の間に、 $[2-^{14}\text{C}]$ PX811019の投与に起因し得る動物観察は為されなかった。生存期の間、動物を収容している部屋内の温度および相対湿度は、それぞれ $20^\circ\text{C}\sim 22^\circ\text{C}$ および $67\%\sim 90\%$ の間の範囲であった。

【0180】

経口投与後の放射能の組織分布： $10\ \text{mg/kg}$ 遊離塩基の標的用量レベルでの $[2-^{14}\text{C}]$ PX811019の経口投与後の雄アルビノラットにおける放射能の平均組織濃度を、表1に提示する。

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 10mg/kg 遊離塩基の標的用量レベルでの雄アルビノラットへの[2-¹⁴C]PX811019 の単回経口投与後の種々の時間における臓器および組織中の放射能の濃度(結果は ng 当量/g として表現される)

組織/臓器	1 h	3 h	8 h	24 h
LOQ(定量限界)	126	110	118	126
副腎皮質	512	448	160	blq
副腎髄質	587	446	326	151
骨	543	483	214	blq
骨髓	520	751	528	214
脳	blq	blq	blq	blq
褐色脂肪	665	586	591	blq
盲腸内容物	211281	437329	126104	3208
盲腸壁	22306	28979	10713	321
心血液	694	290	215	blq
心筋	382	344	324	blq
精巣上体	388	253	218	blq
眼水	blq	blq	blq	blq
眼の水晶体	blq	blq	blq	blq
毛皮	613	295	253	blq
ハーダー腺	289	320	535	212
腎臓皮質	6323	6617	3783	1036
腎臓髄質	6760	4444	3733	1054
大腸内容物	blq	blq	473267	9204
大腸壁	822	482	4964	605
肝臓	3034	2231	1416	260
肺	801	507	392	blq
鼻粘膜	blq	332	blq	blq
睪臓	563	795	643	blq
松果体	370	655	533	166
脳下垂体	866	470	562	234
包皮腺	411	519	380	201
前立腺	5361	6632	920	blq
精囊	319	564	472	186
骨格筋	224	234	190	blq
小腸内容物	268536	96883	13207	685
小腸壁	14301	6739	4897	1144
脊髓	blq	blq	blq	blq
脾臓	520	573	547	231
胃内容物	317629	188232	2601	blq
胃壁	2624	1353	841	215
顎下唾液腺	652	1018	917	blq

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

精巢	196	159	184	blq
胸腺	453	796	845	438
甲状腺	433	671	683	287
尿	29573	104341	15185	520
白色脂肪	206	blq	blq	blq
全血#	527	243	114	60.6

blq 定量限界未満 # 試料燃焼によって取得された値

10

【0 1 8 1】

1 0 m g / k g 遊離塩基の標的用量レベルでの [2 - ^{1 4} C] P X 8 1 1 0 1 9 の経口投与後の雄有酸素ラットにおける放射能の組織濃度を、表 2 に提示する。

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 10mg/kg 遊離塩基の標的用量レベルでの雄有色素ラットへの[2-¹⁴C]PX811019 の単回経口投与後の種々の時間における臓器および組織中の放射能の濃度(結果は ng 当量/g として表現される)

組織/臓器	1 h	8 h (114M)	24 h	72 h	168 h	336 h (118M)
LOQ(定量限界)	125	123	114	129	112	106
副腎皮質	238	342	222	blq	blq	blq
副腎髄質	292	440	178	147	blq	blq
骨	152	253	blq	blq	blq	blq
骨髓	292	368	210	blq	blq	blq
脳	blq	blq	blq	blq	blq	blq
褐色脂肪	285	255	136	blq	blq	blq
盲腸内容物	blq	251695	5099	226	blq	blq
盲腸壁	452	11591	1428	381	blq	blq
心血液	410	151	blq	blq	blq	blq
心筋	241	151	blq	blq	blq	blq
精巣上体	303	151	blq	blq	blq	blq
眼の脈絡膜層	324	157	128	144	blq	blq
眼水	blq	blq	blq	blq	blq	blq
眼の水晶体	blq	blq	blq	blq	blq	blq
毛皮(無色素)	249	277	blq	blq	blq	blq
毛皮(有色素)	307	299	blq	blq	blq	blq
ハーダー腺	143	590	163	130	blq	blq
腎臓皮質	4797	1293	565	277	blq	blq
腎臓髄質	2648	1236	727	233	blq	blq
大腸内容物	ns	424462	9630	381	blq	blq
大腸壁	227	3563	1369	192	blq	blq
肝臓	1299	615	242	blq	blq	blq
肺	480	194	blq	blq	blq	blq
鼻粘膜	blq	134	blq	blq	blq	blq
脾臓	347	334	130	200	blq	blq
松果体	255	blq	blq	133	blq	blq
脳下垂体	291	298	205	145	blq	blq
包皮腺	185	419	136	blq	blq	blq
前立腺	ns	277	blq	blq	blq	blq
精囊	295	193	127	162	blq	blq
骨格筋	blq	173	blq	blq	blq	blq
小腸内容物	448683	22920	1771	167	blq	blq
小腸壁	4639	2488	748	169	blq	blq
脊髓	blq	blq	blq	blq	blq	blq
脾臓	184	905	192	143	blq	blq
胃内容物	268321	30411	blq	blq	blq	blq

10

20

30

40

50

【表 2－2】

胃壁	1292	2985	240	169	blq	blq
顎下唾液腺	448	651	142	blq	blq	blq
精巣	blq	blq	blq	blq	blq	blq
胸腺	268	572	204	155	blq	blq
甲状腺	375	472	161	134	blq	blq
尿	6174	790	654	527	blq	blq
白色脂肪	136	blq	blq	blq	blq	blq
全血#	332	79.9	61.0	52.0	31.7	25.0

blq 定量限界未満
試料燃焼によって取得された値

10

【0182】

雄アルビノおよび有色素ラットにおける組織：血液比を、それぞれ表 3 および表 4 に提示する。

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 10mg/kg 遊離塩基の標的用量レベルでの雄アルビノラットへの[2-¹⁴C]PX811019 の単回
経口投与後の種々の時間における組織:血液比

組織/臓器	1 h	3 h	8 h	24 h *
副腎皮質	0.74	1.54	0.74	nc
副腎髄質	0.85	1.54	1.52	2.49
骨	0.78	1.67	1.00	nc
骨髓	0.75	2.59	2.46	3.53
脳	nc	nc	nc	nc
褐色脂肪	0.96	2.02	2.75	nc
心血液	1.00	1.00	1.00	nc
心筋	0.55	1.19	1.51	nc
精巣上体	0.56	0.87	1.01	nc
眼水	nc	nc	nc	nc
眼の水晶体	nc	nc	nc	nc
毛皮	0.88	1.02	1.18	nc
ハーダー腺	0.42	1.10	2.49	3.50
腎臓皮質	9.11	22.8	17.6	17.1
腎臓髄質	9.74	15.3	17.4	17.4
肝臓	4.37	7.69	6.59	4.29
肺	1.15	1.75	1.82	nc
鼻粘膜	nc	1.14	nc	nc
脾臓	0.81	2.74	2.99	nc
松果体	0.53	2.26	2.48	2.74
脳下垂体	1.25	1.62	2.61	3.86
包皮腺	0.59	1.79	1.77	3.32
前立腺	7.72	22.9	4.28	nc
精囊	0.46	1.94	2.20	3.07
骨格筋	0.32	0.81	0.88	nc
脊髄	nc	nc	nc	nc
脾臓	0.75	1.98	2.54	3.81
顎下唾液腺	0.94	3.51	4.27	nc
精巣	0.28	0.55	0.86	nc
胸腺	0.65	2.74	3.93	7.23
甲状腺	0.62	2.31	3.18	4.74
白色脂肪	0.30	nc	nc	nc

心血液値を使用して計算された組織:血液比

nc 計算不可能

* 全血値を使用して計算された

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. 10mg/kg 遊離塩基の標的用量レベルでの雄有色素ラットへの[2- ¹⁴C]PX811019 の単回経口投与後の種々の時間における組織:血液比

組織/臓器	1 h	8 h	24 h *	72 h *	168 h	336 h
副腎皮質	0.58	2.26	3.64	nc	nc	nc
副腎髄質	0.71	2.91	2.92	2.83	nc	nc
骨	0.37	1.68	nc	nc	nc	nc
骨髓	0.71	2.44	3.44	nc	nc	nc
脳	nc	nc	nc	nc	nc	nc
褐色脂肪	0.70	1.69	2.23	nc	nc	nc
心血液	1.00	1.00	nc	nc	nc	nc
心筋	0.59	1.00	nc	nc	nc	nc
精巣上体	0.74	1.00	nc	nc	nc	nc
眼の脈絡膜層	0.79	1.04	2.10	2.77	nc	nc
眼水	nc	nc	nc	nc	nc	nc
眼の水晶体	nc	nc	nc	nc	nc	nc
毛皮(無色素)	0.61	1.83	nc	nc	nc	nc
毛皮(有色素)	0.75	1.98	nc	nc	nc	nc
ハーダー腺	0.35	3.91	2.67	2.50	nc	nc
腎臓皮質	11.7	8.56	9.26	5.33	nc	nc
腎臓髄質	6.46	8.19	11.9	4.48	nc	nc
肝臓	3.17	4.07	3.97	nc	nc	nc
肺	1.17	1.28	nc	nc	nc	nc
鼻粘膜	nc	0.89	nc	nc	nc	nc
脾臓	0.85	2.21	2.13	3.85	nc	nc
松果体	0.62	nc	nc	2.56	nc	nc
脳下垂体	0.71	1.97	3.36	2.79	nc	nc
包皮腺	0.45	2.77	2.23	nc	nc	nc
前立腺	nc	1.83	nc	nc	nc	nc
精囊	0.72	1.28	2.08	3.12	nc	nc
骨格筋	nc	1.15	nc	nc	nc	nc
脊髓	nc	nc	nc	nc	nc	nc
脾臓	0.45	5.99	3.15	2.75	nc	nc
顎下唾液腺	1.09	4.31	2.33	nc	nc	nc
精巣	nc	nc	nc	nc	nc	nc
胸腺	0.65	3.79	3.34	2.98	nc	nc
甲状腺	0.91	3.13	2.64	2.58	nc	nc
白色脂肪	0.33	nc	nc	nc	nc	nc

心血液値を使用して計算された組織:血液比

nc 計算不可能

* 全血値を使用して計算された

【0183】

おそらく、経口投与後には、高濃度の放射能が胃腸管において見られたであろう（投薬後8時間で大腸内容物473267ng当量/g、投薬後3時間で盲腸内容物437329ng当量/g、投薬後1時間で胃内容物317629ng当量/g、および投薬後1時間で小腸内容物268536ng当量/g）。尿中濃度も高く、最高レベルは投薬後3時間で観測された104341ng当量/gであった。上記に記したすべての値は雄アルビノラットについてのものであり、概して有色素動物を代表するものでもある。

【0184】

雄アルビノラットにおいて、最大組織濃度の放射能が実現され、細胞取り込みを測定す

10

20

30

40

50

ると、投薬後1時間で測定された組織のおよそ44%を含んでおり、投薬後3時間ではさらに30%であった。投薬後1時間では、組織のおよそ半分で吸収が進行中であるように思われた。694 ng 当量/gの心血液濃度と比較して、最高レベルの放射能が腎臓髓質、前立腺、肝臓、脳下垂体および肺（それぞれ6760、5361、3034、866および801 ng 当量/g）において見られた。肝臓および腎臓髓質は、この時点でそれらの最大濃度を有していた。投薬後3時間で、290 ng 当量/gの心血液濃度と比較して、最高レベルの放射能が前立腺、腎臓皮質、腎臓髓質、肝臓および顎下唾液腺（それぞれ6632、6617、4444、2231および1018 ng 当量/g）と関連していた。前立腺における放射能のレベルはこの時点で高いと思われたが、これは尿の汚染の結果であるとみなされた。投薬後8時間では、この時点でそれらの最大組織濃度を有していたハーダー腺（535 ng 当量/g）、胸腺（845 ng 当量/g）および甲状腺（683 ng 当量/g）を例外として、組織中の放射能濃度はそれらの最大値よりも低かった。215 ng 当量/gの心血液濃度と比較して、最高レベルの放射能が腎臓皮質、腎臓髓質、肝臓、前立腺、胸腺および甲状腺（それぞれ3783、3733、1416、920、845および683 ng 当量/g）と関連していた。投薬後24時間では、放射能の消失が進行中であり、組織のおよそ80%が定量限界またはそれ未満であった。最高レベルの放射能が、腎臓髓質、腎臓皮質および胸腺（それぞれ1054、1036および438 ng 当量/g）において観測された。

10

【0185】

雄アルビノラットにおける組織：血液比は、計算可能な場合、投薬後1および3時間でそれぞれ0.28（精巣）～22.9（前立腺）の間の範囲であった。組織の大部分は、1よりも大きい組織：血液比を有しており、前立腺（22.9）、腎臓皮質（22.8）、腎臓髓質（17.4）および肝臓（7.69）において、それぞれ投薬後3、3、8および3時間で最高の比が計算された。上記で詳述した通り、前立腺レベルは尿の汚染に関係して高いように思われると考えられた。しかしながら、投薬後1時間での組織：血液比の大部分は1未満であり、比は時間の経過とともに増大する傾向にあった。これは、血液と比較して遅い、組織による取り込みおよび放出を指し示し得る。

20

【0186】

雄有色素ラットにおける放射能の分布は、雄アルビノラットにおいて観測されたものと同様であった。雄有色素ラットにおいて、放射能の最大組織濃度は、1時間～8時間時点の間で均等に分布していた。最大レベルは投与後1時間で測定された組織のおよそ40%において実現され、投薬後8時間ではさらに45%であった。投薬後1時間では、組織のおよそ半分で吸収が進行中であるように思われた。410 ng 当量/gの心血液濃度と比較して、最高レベルの放射能が腎臓皮質、腎臓髓質および肝臓（それぞれ4797、2648および1299 ng 当量/g）において見られた。肝臓および腎臓は、この時点でそれらの最大濃度を有していた。投薬後8時間で、151 ng 当量/gの心血液濃度と比較して、最高レベルの放射能が腎臓皮質、腎臓髓質、脾臓、顎下唾液腺、肝臓、ハーダー腺および胸腺（それぞれ1293、1236、905、651、615、590および572 ng 当量/g）と関連していた。投薬後24時間では、消失が進行中であり、測定された組織のおよそ半分が定量限界未満の放射能のレベルを有していた。最高レベルは腎臓髓質および腎臓皮質（それぞれ727および565 ng 当量/g）と関連していた。投薬後72時間では、放射能の消失はほぼ完了しており、組織のおよそ65%が定量限界未満であった。最高レベルの放射能が、腎臓皮質、腎臓髓質および脾臓（それぞれ277、233および200 ng 当量/g）において観測された。

30

40

【0187】

投薬後168時間では、消失が完了したように思われ、組織中の放射能のすべてのレベルが定量限界未満であった。

【0188】

雄有色素ラットにおける組織：血液比は、計算可能な場合、投薬後1および24時間でそれぞれ0.33（白色脂肪）～11.9（腎臓髓質）の間の範囲であった。組織の大部

50

分は、1 よりも大きい組織：血液比を有しており、腎臓髓質（11.9）、腎臓皮質（11.7）、脾臓（5.99）および肝臓（4.07）において、それぞれ投薬後24、1、8 および8 時間で最高の比が計算された。しかしながら、投薬後1 時間での組織：血液比の大部分は1 未満であり、比は時間の経過とともに増大する傾向にあった。これは、血液と比較して遅い、組織による取り込みおよび放出を指し示し得る。

【0189】

QWBPI によって測定された血液中の放射能レベルを、犠牲にする直前に採取した血液試料の試料燃焼によって取得された値と比較した。QWBPI 測定によって取得された値と試料燃焼によって取得された値との間で、同様の傾向および規模が明白であった。投与後1 時間での血中レベルは、雄アルビノラットについてはQWBPI 定量化によっておおよび試料燃焼によってそれぞれ694 および527 ng 当量/g であり、雄有色素動物についてはQWBPI 定量化によっておおよび試料燃焼によってそれぞれ410 および332 ng 当量/g であった。

【0190】

この研究のいくつかの態様をまとめると、経口投与後、高濃度の放射能が胃腸管の内容物中で観測されたことに留意されたい。雄アルビノラットにおいて、放射能の吸収は急速であり、投薬後1 時間で組織の大部分において測定可能なレベルの放射能が存在していた。投薬後1 時間で組織のおよそ44%において最大レベルの放射能に到達し、投薬後3 時間では組織の30%がさらに最大レベルに到達した。腎臓髓質、前立腺、腎臓皮質および肝臓（それぞれ6760、6632、6617 および3034 ng 当量/g）において、それぞれ投薬後1、3、3 および1 時間で、最高組織濃度の放射能に達した。前立腺における放射能のレベルは高いと思われたが、これは尿の汚染の結果であるとみなされた。

【0191】

雄有色素ラットにおける放射能の濃度および分布は、雄アルビノラットにおいて見られたものと同様であった。投薬後1 時間で組織のおよそ40%において最大レベルの放射能に到達し、投薬後8 時間では組織の45%がさらに最大レベルに到達した。いずれも投薬後1 時間で、最高レベルが腎臓皮質、腎臓髓質および肝臓（それぞれ4797、2648 および1299 ng 当量/g）と関連していた。

【0192】

結論：雄アルビノラットおよび雄有色素ラットにおける総放射能の分布および濃度は同様であった。有色素組織のメラニンとの結合は明白ではなかった。

【0193】

PX811019 は急速に吸収および分布され、投薬後1 時間で組織の半分近くが最大濃度の放射能を有するが、組織のおよそ半分において吸収が進行中である。組織の大部分における組織：血液比は、1 時間時点の後で1 よりも大きい値に到達したが、これは、血液と比較して遅い、組織による取り込みおよび放出を指し示し得る。

【0194】

生体内変換および消失に関連する組織（例えば、肝臓および腎臓）ならびに分泌腺（例えば、脾臓、顎下唾液腺、胸腺および甲状腺）は、より高濃度の放射能を有する傾向にあった。

【0195】

組織からの放射能の消失は概して急速であり、投薬後24 時間で組織レベルの減少が観測され、72 時間までには組織の大部分において完了したように思われた。

【0196】

（実施例3）

正常な健康な志願者におけるトリエチレンテトラミン二塩酸塩と比較した、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩（PX811019）の薬物動態および薬力学の単一施設、無作為化、二重盲検、単回用量、双方向クロスオーバー、用量漸増研究

このヒト臨床研究は、トリエチレンテトラミン、その2つの主要な代謝物の母集団薬物動態および薬力学モデリング、ならびに健康な成人志願者へのトリエチレンテトラミン二

10

20

30

40

50

コハク酸塩およびトリエチレンテトラミン二塩酸塩の経口双方向クロスオーバー投与後の銅排泄を提供する。

【0197】

母集団PK解析は、研究からの試料（TETA用量、3つのコホートのそれぞれにおいて166、499、832mgの遊離塩基）を包含しており、各対象は、トリエチレンテトラミンニコハク酸塩（PX811019）およびトリエチレンテトラミン二塩酸塩（Syprine（登録商標））を双方向クロスオーバーデザインで受けた。トリエチレンテトラミン二塩酸塩（Syprine（登録商標））は強力な銅キレート剤であり、ウィルソン病の第二選択処置のために1985年にFDAによって承認された。トリエチレンテトラミンニコハク酸塩（PX811019）は、トリエチレンテトラミンの代替的な優れた塩形態であるが、その標的投薬は不明であり、先行技術からは知ることができない。

10

【0198】

母集団薬物動態／薬力学（PK／PD）モデルを使用して、トリエチレンテトラミン（TETA）、その2つの主要な代謝物（モノアセチル化（MAT）およびジアセチル化（DAT）形態）の濃度、ならびに尿中への銅排泄について記述した。TETAについての一次の吸収および2コンパートメント動力学、MATおよびDATの懸垂曲線形成、ならびに血漿中でTETAによって直接制御される銅排泄を伴うモデルをさらに使用して、PX811019およびSyprine（登録商標）について別個に吸収関連パラメーターを推定することにより、研究したTETA製剤間の差異を同定した。PK／PDパラメーターに対する対象特異的な共変量および用量の影響を、標準的なカイニ乗統計に基づいて検査した。母集団PK／PDモデリングは、NONMEMソフトウェアを使用して実施した。

20

【0199】

目的：この研究の目的は、薬物動態（PK）プロファイルを比較すること、およびトリエチレンテトラミン（TETA）ニコハク酸塩（PX811019）の投薬関係をTETA二塩酸塩（Syprine（登録商標））と比べて決定すること、および研究薬に応答した尿中銅排泄の薬力学（PD）プロファイルの特徴付けることであった。

【0200】

簡略化したPK／PD、半減期、吸収動力学およびバイオアベイラビリティ概要：この研究を行うことで、Syprine（登録商標）と比較したPX811019の相対的バイオアベイラビリティが74.5%に等しいことを発見した。ラグ時間（0.083および0.239時間）および吸収速度定数（1.74および1.19時間⁻¹）において、SyprineとPX811019との間の差異が観測された。共分散分析は、用量、性別、体重または腎機能に関連する主要なPK／PD差異を同定しなかった。化合物は、高度に安定かつ一貫性のあるPK／PDプロファイルを示した。TETA分布体積の若干の用量依存性は、より高用量で幾分長い半減期を生成することが分かった。形態間の吸収動力学における差異は適度であり、Syprine（登録商標）と比較して低いPX811019のバイオアベイラビリティ（74.5%）が明白であった。約134%の用量のPX811019の投与は、Syprine（登録商標）と本質的に同一のTETA、MATおよびDATの血漿濃度ならびに銅排泄率を生成するであろうことが発見された。実施例3も参照されたい。

30

40

【0201】

方法論：この研究は、第1相、前向き、無作為化、二重盲検、用量漸増、双方向クロスオーバーデザインであった。コホート当たり6人の対象の最大4つのコホートが登録されることが計画された。PX811019またはSyprine（登録商標）用量は、およそモル当量用量のTETA遊離塩基（カプセル当たりおよそ166～167mgの遊離塩基）で、各コホート内の対象に投与されることになった。コホート投薬を表5に示す。

【表 5】

表 5. TETA 二塩酸塩および TETA ニコハク酸塩の研究用量

コホート	TETA 二塩酸塩 (Syprine(登録商標))用量 (mg)	TETA ニコハク酸塩 (PX811019)用量(mg)	カプセルの 数	近似 TETA mg 遊 離塩基
1	250	435	1	166
2	750	1305	3	499
3	1250	2175	5	832

10

【0202】

各コホートの完了後、出資者および治験責任医師が、次のコホートへの漸増を承認する前に、TETA およびそのアセチル代謝物 [モノアセチル TETA (MAT) およびジアセチル TETA (DAT)] の血漿濃度－時間プロファイルならびに安全性および忍容性データを総括した。暫定的な PK データの分析に基づき、3つのコホートの完了後に、登録を停止する決断が為された。

【0203】

診療所への3回の訪問：初回用量前28日以内に起こるスクリーニング訪問、および2回の処置訪問があった。病歴、臨床検査室結果、身体検査所見、バイタルサイン評価および安静時12誘導心電図評価に基づき、対象をスクリーニングおよび登録した。適格な対象は、各処置訪問の投薬前の晩20：00までに研究施設に入れられた。終夜絶食後、対象を無作為化して、1日目に単回経口用量の PX811019 または単回経口用量の Syprine（登録商標）および8日目に代替処置を受けさせた。対象は、各用量後48時間にわたって（3日目または10日目の朝まで）研究施設に拘束されたままであった。

20

【0204】

安全性評価は、有害事象（AE）評価、身体検査、臨床検査室試験およびバイタルサイン（血圧および脈拍数）評価を含んでいた。血漿 TETA、MAT および DAT レベルの決定のための血液試料は、1日目および8日目の時間0（投薬前30分以内）、投薬後5、15、30、60、90、120分ならびにその後3、4、5、6、8、10および12時間で、次いで、2～3日目および9～10日目の投薬後16、20、24、30、36、42および48時間で収集された。1日目および8日目に収集された尿における尿中銅排泄を、以下の間隔で測定した：投薬前－2～0時間までならびに投薬後0～2、2～4、4～6、6～8、8～10、10～12および12～16時間まで、次いで、2～3日目および9～10日目の投薬後16～20、20～24、24～30、30～36、36～42および42～48時間で。

30

【0205】

プロトコール修正：研究期間中に1つのプロトコール修正があった。プロトコール修正1は、次のコホートへの漸増前に安全性およびPKデータの総括のための十分な時間を可能にするために、14～28日までのスクリーニング窓を、スクリーニング訪問から1日目における投薬に拡張した。

40

【0206】

対象の数：合計18人の対象（9人の男性、9人の女性）を登録および無作為化して、単回経口用量の PX811019 および Syprine（登録商標）を受けさせた。

【0207】

包含基準：適格となるために、対象は、任意の研究関連の手順の実行の前に適切に施されるIRB承認インフォームドコンセントを完了しなくてはならず、境界も含めて18～30kg/m²の間のボディマス指数（BMI）を持つ、境界も含めて18～60歳の間の健康な成人男性または女性でなくてはならず、90mL/分より大きいクレアチニクリアランスによって計算された正常な腎機能を有さなくてはならなかった。妊娠の可能性

50

がある女性は、スクリーニング訪問時および研究施設への各入所時に妊娠検査陰性を有していなくてはならず、研究薬剤投与前4週間にわたって避妊の有効な手段を使用する意思がなくてはならず、非授乳中でなくてはならなかった。男性は、研究薬剤投与後4週間にわたって、有効なバリア避妊法を使用する意思がなくてはならなかった。対象は、喫煙者であった、薬物もしくはアルコール乱用歴を有していた、研究薬剤の初回用量前30日以内に臨床調査研究に参加したことがある、または、研究薬剤の初回用量前56日以内に血液もしくは14日以内に血漿を1パイントまたはそれよりも多く寄付したことがある場合；研究薬剤の初回用量前2週間以内にまたは研究中に鉄、銅または他の健康補助食品を使用した場合；研究薬剤の初回用量前1週間以内にまたは研究中に処方箋が必要なもしくは店頭で買える薬剤または薬草もしくは栄養補助食品を必要とした場合；全身性エリテマトーデス、鉄芽球性貧血、ジストニア、筋肉けいれんもしくは重症筋無力症の既往歴、または治療的抗凝固の歴を有していた場合；TETAまたは製剤賦形剤に対して公知のアレルギーを有していた場合；臨床検査から明白な肺の異常を有していた場合；あるいは、以下のいずれかを指し示すスクリーニング訪問における臨床検査室結果：血漿鉄、鉄結合能およびフェリチンのレベルに基づく鉄欠乏、低レベルの血漿銅もしくはセルロプラスミンに基づく銅欠乏、異常な肝臓機能試験結果、または $100 \times 10^6 / L$ よりも小さい血小板数という臨床診断の場合には、除外された。

10

【0208】

試験製品、用量、および投与モード：TETAニコハク酸塩（PX811019）は435mgのカプセル剤で供給され、TETA二塩酸塩（Syprine（登録商標））は250mgのカプセル剤で供給され、各カプセル剤は、およそ等モル用量のTETA遊離塩基に相当するものであった。2種の製剤のカプセル剤は、サイズおよび形状においては同様であったが、外観は同一ではなかった。盲検の完全性を保つために、研究の行為にそれ以外は関与していない指定薬剤師または治験分担医師が目隠しをしながら対象に研究薬剤を投与し、対象はカプセル剤に直接手で触れることを許されなかった。カプセル剤は、終夜絶食後、1日目および8日目のおよそ08：00に、240mLの水とともに投与された。

20

【0209】

処置の持続時間：この研究は、研究薬剤投与の初回用量前28日以内のスクリーニング訪問、および7日ずつで区切られた2回の処置訪問を含み、そのそれぞれは、3連泊を必要とした。

30

【0210】

評価基準：PX811019およびSyprine（登録商標）のPKプロファイルは、単回経口用量の両方の製剤の後、TETAならびにその代謝物、MATおよびDATの血漿濃度の分析によって評価した。薬力学パラメーターは、単回経口用量の両方の製剤の後、尿中の銅排泄の決定によって評価した。安全性は、処置により発現した有害事象（AE）の頻度、AEによる中止、身体検査所見、バイタルサインにおける変化および臨床検査室試験結果を評定することによって評価した。

【0211】

統計的方法：血漿TETA、MATおよびDAT濃度データについてのPKパラメーター（ C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、消失期 $t_{1/2}$ および有効な $t_{1/2}$ を含む）を、ノンコンパートメント法によって分析した。PX811019およびSyprine（登録商標）の投薬関係は、両方の製剤のTETA、MATおよびDATについての血漿濃度時間曲線および C_{max} の検査によって、ならびに当モル用量のTETA遊離塩基に基づき血漿TETAについての AUC_{0-t} 値の比を計算することによって評価した。薬物動態パラメーターおよび平均尿中Cu排泄についての要約統計量を各製剤について算出した。 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} および C_{max} について幾何平均も算出した。血漿濃度および尿中Cu排泄についての要約統計量（平均、中央値、標準誤差、最小および最大）を、各製剤について適切な試料採取時間で算出した。

40

50

【0212】

有害事象、バイタルサイン評価、臨床検査室評価および身体検査を含む安全性データを、製剤および用量コホートごとにまとめた。MedDRA辞書を使用して有害事象をコード化した。逐語的用語、基本語および器官別大分類、ならびに、重症度、処置との関係および取られた行動を含む、対象別有害事象データ一覧が提供される。付随的な薬剤は対象によって一覧にされ、WHO薬物辞書を使用してコード化される。記述統計（算術平均、標準誤差、中央値、最小および最大）は、SASを使用して計算した。

【0213】

結果：20～48歳の間の合計18人の適格な対象（9人の男性および9人の女性）を登録および無作為化して、研究薬剤を受けさせた。17人（94.4%）の対象が研究を完了し、コホート3において1人（5.6%）の対象が、最初の処置訪問中のPX811019の投与後の有害事象により、中止した。

10

【0214】

人口動態：登録された対象は、20～48歳の範囲に及ぶ健康な成人母集団の代表であった。登録された対象の全体平均（SD）年齢は34.3（8.14）歳であり、人種分布は、4人（22.2%）の白人、6人（33.3%）の黒人、7人（38.9%）のラテン系／ヒスパニック系および1人（5.6%）のアメリカインディアン／アラスカ先住民であった。平均（SD）身長および体重は、それぞれ169.5（8.46）cmおよび73.9（11.41）kgであり、平均（SD）BMIは25.7（3.27）kg/mであった。

20

【0215】

安全性結果：

処置により発現したAE：5人の対象が処置により発現した有害事象を報告し、17人のうち3人（17.6%）の対象がSypriane（登録商標）を受けた後のAEを報告し、18人のうち2人（11.1%）の対象がPX811019を受けた後のAEを報告した。Sypriane（登録商標）の投与後に報告されたAEは、頭痛、下痢および悪心を含んでいた。PX811019の投与後に報告されたAEは、頭痛、下痢および肝臓酵素の上昇を含んでいた。AEはいずれも強度的に軽度または中等度であり、研究からの退出前に解消され、重篤なAEは報告されなかった。コホート3において1人の対象が、最初の処置訪問中のPX811019（2175mg）の投与後の軽度の可逆的な肝臓酵素の上昇により、研究を中止した。

30

【0216】

他の安全性評価：座位血圧および脈拍数に基づき、研究薬剤に起因し得る臨床的に有意な血行動態的効果は観測されなかった。

【0217】

肝臓酵素における軽度の可逆的な上昇を有すると報告したPX811019（2175mg）を受けている1人の対象が研究薬剤におそらく関連するとみなされたことを除き、検査室試験パラメーターにおける臨床的に有意な変化は観測されなかった。

【0218】

薬物動態結果：

40

コホート1、2および3における単回等モル経口用量後のTETA、MATおよびDATについての平均薬物動態パラメーターを、以下の表6に収載し、実施例3においてさらに記述する。

【表 6】

表 6. ノンコンパートメント解析により取得された TETA、MAT および DAT についての PK パラメーターの概要。最終 PK/PD モデル推定値から導出した半減期が比較のために示される。

PK 母集団における TETA、MAT および DAT についての PK パラメーターの概要						
パラメーター(単位)	コホート 1 (N=6)		コホート 2 (N=6)		コホート 3 (N=6)	
	PX8110144 35 mg	Syprine(登録商標) 250 mg	PX811019 1305 mg	Syprine(登録商標) 750 mg	PX811019 2175mg	Syprine(登録商標) 1250 mg
TETA						
C _{max} (mg/L)	292.3412	496.6128	1121.0355	1873.0383	1814.5398	3430.2492
AUC ₀₋₂₄ (mg/L·h)	1090.0472	1515.2096	4173.2842	6376.9208	7037.9122	13275.2109
AUC _{0-t} (mg/L·h)	1089.6795	1541.5092	4391.2987	6644.2427	7398.6177	13740.1848
AUC _{0-inf} (mg/L·h)	1157.8173	1691.0937	4738.4486	6905.3857	7728.7437	14131.1832
t _{1/2} (h)	8.3944	18.7837	26.8652	22.9857	21.7903	23.9489
予測される t _{1/2} (アルファ), h	1.16	1.16	1.14	1.14	1.44	1.44
予測される t _{1/2} (ベータ), h	18.2	18.2	28.0	28.1	36.6	36.7
MAT						
C _{max} (mg/L)	460.0520	507.4967	1042.0688	1370.9102	1373.4790	1555.2304
AUC ₀₋₂₄ (mg/L·h)	3606.0350	4548.8755	7771.6814	10240.2013	11764.3074	14279.3749
AUC _{0-t} (mg/L·h)	3933.3491	4981.8145	8644.9491	11301.4154	13371.4157	16339.2152
AUC _{0-inf} (mg/L·h)	4134.0485	5337.3440	9239.8333	11981.3464	14373.6664	17493.6323
t _{1/2} (h)	15.8239	22.3079	17.8289	18.3246	17.0265	17.7415
予測される t _{1/2} , h	3.52	3.52	3.82	3.82	4.60	4.60
DAT						
C _{max} (mg/L)	95.5918	126.8557	267.0867	406.6258	397.1342	475.1264
AUC ₀₋₂₄ (mg/L·h)	874.1022	1141.6082	2234.9524	3352.6220	3250.9811	4413.2536
AUC _{0-t} (mg/L·h)	918.6399	1216.1421	2666.4082	3787.3474	4113.1406	5142.3914
AUC _{0-inf} (mg/L·h)	986.8079	1292.5907	2778.4138	3940.5216	4354.1000	5423.7201
t _{1/2} (h)	7.1751	8.3329	10.5466	11.6251	11.9974	12.3562
予測される t _{1/2} , h	0.687	0.687	0.390	0.390	0.426	0.426

【 0 2 1 9 】

T E T A の P K :

コホート 1、2 および 3 における対象への、P X 8 1 1 0 1 9 の投与後の T E T A の、S y p r i n e（登録商標）に対する C_{max} 比は、それぞれ 0.58、0.59 および 0.55 であり、コホート 1、2 および 3 における対象について、P X 8 1 1 0 1 9 の投与後の、S y p r i n e（登録商標）に対する AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} 比は、それぞれ 0.66~0.68、0.64~0.65 および 0.55 であった。3 つすべての用量コホートにおける対象について、P X 8 1 1 0 1 9 後の T E T A の S y p r i n e（登録商標）に対する AUC₀₋₂₄ 比も低かった。

【0220】

コホート1における対象へのP X 8 1 1 0 1 9およびS y p r i n e（登録商標）の投与後のT E T Aの平均消失 $t_{1/2}$ は、それぞれ8.4および18.8時間であり、コホート2および3における対象へのP X 8 1 1 0 1 9およびS y p r i n e（登録商標）の投与後は、21.8～26.9時間までの範囲であった。有効な $t_{1/2}$ 値は、3つの用量コホートにおける消失 $t_{1/2}$ 値のおよそ3分の1～4分の1であり、製剤に依存していなかったが、例外として、コホート1におけるP X 8 1 1 0 1 9は、およそ半分ほどであった（8.4時間に対して4.5時間）。中央値 T_{max} 値は、3つすべての用量コホートについて1.25時間～2.0時間の間の範囲であった。

【0221】

M A TのP K：

コホート1、2および3における対象への、P X 8 1 1 0 1 9の投与後のM A Tの、S y p r i n e（登録商標）に対する C_{max} 比は、それぞれ0.87、0.75および0.91であった。P X 8 1 1 0 1 9の投与後の、S y p r i n e（登録商標）に対するA U C_{0-t}およびA U C_{0-inf}比は、それぞれ0.74～0.76、0.74～0.75および0.84であった。コホート1における対象へのP X 8 1 1 0 1 9およびS y p r i n e（登録商標）の投与後のM A Tについての平均 $t_{1/2}$ 値は、それぞれ16および22時間であり、コホート2および3における対象へのP X 8 1 1 0 1 9およびS y p r i n e（登録商標）の投与後は17～18時間であった。A U Cによって測定されたM A Tへの曝露は、3つすべての用量レベルでT E T Aと比較しておよそ2～3倍高かった。M A Tの C_{max} は、コホート1における対象へのP X 8 1 1 0 1 9およびS y p r i n e（登録商標）の投与後のT E T Aの C_{max} よりも高かったが、対象コホート3では両方の製剤について低かった。M A Tの中央値 T_{max} は、3つすべての用量コホートにおける対象で、両方の製剤について5.0～5.5時間であり、親化合物の T_{max} よりも後で起こった。

【0222】

D A TのP K：

D A Tの C_{max} は、概してT E T Aの2～3分の1であり、M A Tと比較して3～4分の1であった。D A TのA U Cも、両方の親薬物および両方の製剤についてのM A Tよりも低かった。P X 8 1 1 0 1 9製剤についてのD A Tの、S y p r i n e（登録商標）に対する C_{max} 比は、0.71（コホート1）から0.88（コホート3）の間であり、一方、A U C比は、0.72（コホート1）から0.84（コホート3）の間の範囲であった。D A Tについての中央値 T_{max} 値は、M A Tについての T_{max} （5.0～6.0時間）と同様であった。

【0223】

薬力学結果

銅尿症の大部分は、すべての用量群について、投薬後最初の6時間の間に起こった。S y p r i n e（登録商標）の用量が250～1250mgまで増大するのに伴い、銅尿症のレベルは増大した。これは435および1305mgのP X 8 1 1 0 1 9とほぼ同じであり、2175mgの最高用量で増大した。

【0224】

結論

単回経口用量のS y p r i n e（登録商標）（250、750、1250mg）およびP X 8 1 1 0 1 9（435、1305、2175mg）はいずれも安全であり、これらの健康な成人男性および女性対象の忍容性が良好であった。

【0225】

有害事象は、S y p r i n e（登録商標）の投与後に3人（17.6%）の対象においておよびP X 8 1 1 0 1 9の投与後に2人（11.1%）の対象において報告され、頭痛、悪心、下痢および肝臓酵素の上昇を含んでいた。有害事象は強度的に軽度または中等度のいずれかであり、重篤な有害事象は報告されなかった。

10

20

30

40

50

【0226】

1人の対象は、2175mgのPX811019による処置後の肝臓酵素における軽度の可逆的な増大により、研究への参加を中止した。

【0227】

座位血圧および脈拍数に基づき、研究薬剤に起因し得る臨床的に有意な血行動態的效果は観測されなかった。

【0228】

肝臓酵素における軽度の可逆的な上昇を有すると報告した2175mgのPX811019を受けている1人の対象が研究薬剤におそらく関連するとみなされたことを除き、検査室試験パラメーターにおける臨床的に有意な変化は観測されなかった。

10

【0229】

銅尿症の大部分は、すべての用量群について、投薬後最初の6時間の間に起こり、用量レベルが増大するのに伴い、銅尿症は増大した。製剤による銅の尿中排泄における明確な差異は明らかではなかった。

【0230】

TETAの C_{max} は、試験された3つすべての用量レベルのPX811019製剤の単回経口用量後、等モル用量のSypriine（登録商標）の投与と比較して、41～45%低かった。

【0231】

AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} は、3つすべての用量レベルのPX811019製剤の単回経口用量後、等モル用量のSypriine（登録商標）の投与と比較して、34～45%低かった。

20

【0232】

代謝物MATおよびDATについての C_{max} およびAUCの値は、3つすべての用量レベルのPX811019製剤の単回経口用量後、等モル用量のSypriine（登録商標）の投与と比較して、低かった。

【0233】

全体的な結論

単回経口用量のPX811019（435、1305、2175mg）およびSypriine（登録商標）（250、750、1250mg）は安全であり、これらの健康な成人男性および女性対象の忍容性が良好であった。有害事象は強度的に軽度または中等度のいずれかであり、重篤な有害事象は報告されなかった。1人の対象は、2175mgのPX811019による処置後の肝臓酵素における軽度の可逆的な増大により、研究への参加を中止した。試験された3つの用量レベルのPX811019製剤の単回経口用量後、等モル用量のSypriine（登録商標）の投与と比較して、TETAの C_{max} は41～45%低く、TETAの AUC_{0-t} および AUC_{0-inf} は34～45%低かった。製剤による銅の尿中排泄における明確な差異はなかった。

30

【0234】

600mgを1日に2回として与えられるトリエチレンテトラミンニコハク酸塩1200mg／日は、血清銅レベルまたは他の検査室試験パラメーターに対して、投薬間隔全体を通して最小限の副作用および無視できる程度の有害効果で有意な銅尿効果を生成することが期待されるであろう。

40

【0235】

（実施例4）

トリエチレンテトラミンの母集団薬物動態および薬力学モデリング

この報告において解析されたデータは、TETAニコハク酸塩（PX811019）とTETA二塩酸塩（Sypriine（登録商標））とを比較する二重盲検、用量漸増、双方向クロスオーバーデザイン研究である実施例3の研究において取得したものである。実施例3の研究は、ニコハク酸塩の塩としてのTETAの投与が、TETAおよびその代謝物のより低い曝露指標（ C_{max} およびAUC）をもたらすことを実証した。母集団ベー

50

スのモデリングは、吸収動力学を比較するため、および制定された実施例3の研究デザインの文脈においてTET Aの2つの塩形態の相対的バイオアベイラビリティのより全体的な評価を提供するために使用される。

【0236】

実施例3の解析では、TET A、MATおよびDATの薬物動態の総合評価を取得するため、銅の尿中排泄の薬力学をさらに評価するため、性別、年齢および用量等のPK/PDパラメーターに伴う潜在的な共変量を検討するため、ならびに、実施例2からの、特にバイオアベイラビリティに関してSyprine（登録商標）およびPX811019のPK/PDを比較する際に、モデルベースの母集団解析をデータに適用する。

【0237】

研究分析：TET Aおよびその代謝物についての母集団PK/PDモデルは、実施例3の研究（正常な健康な志願者におけるトリエチレンテトラミン二塩酸塩と比較したトリエチレンテトラミンニコハク酸塩（PX811019）の薬物動態および薬力学の単一施設、無作為化、二重盲検、単回用量、双方向クロスオーバー、用量漸増研究）から取得したデータに基づいて開発され、この研究では、対象を無作為化して、1日目に単回経口用量のPX811019または単回経口用量のSyprine（登録商標）のいずれかおよび8日目に代替処置を受けさせた。コホート当たり6人の対象の3つのコホートからのデータが利用可能であった。コホート3における1人の対象については、1日目のPDデータのみが利用可能であった。PX811019またはSyprine用量は、実施例2の表5に明記されている用量の、およそモル当量用量のTET A遊離塩基（カプセル当たりおよそ166～167mgの遊離塩基）で、各コホート内の対象に投与された。

【0238】

血漿TET A、MATおよびDAT濃度の決定のための血液試料は、1日目および8日目の時間0（投薬前30分以内）、投薬後5、15、30、60、90、120分ならびにその後3、4、5、6、8、10、12、16および20時間で、次いで、2～3日目および9～10日目の投薬後24、30、36、42および48時間で収集された。尿中銅排泄は、1および8日目に採尿を介して以下の間隔で測定した：-2～0時間まで（投薬前）ならびに投薬後0～2、2～4、4～6、6～8、8～10、10～12、12～16、16～20および20～24時間まで、次いで、2～3日目および9～10日目の投薬後24～30、30～36、36～42および42～48時間で。

【0239】

母集団薬物動態／薬力学解析

PK/PD解析のためのデータ取り扱い：ヒト血清におけるトリエチレンテトラミンおよびその2つの主な代謝物の同時決定のための検証済みの生物学的分析LC/MS/MS方法を使用して、PK試料を解析した。トリエチレンテトラミン（TET A）および2つの主要なTET A由来代謝物：N1-アセチルトリエチレンテトラミン（MAT）およびN10-ジアセチルトリエチレンテトラミン（DAT）を測定した。アッセイLLQは、TET A、MATおよびDATについて0.005mg/Lであった。銅分析のために尿試料を収集し、これは薬力学的エンドポイントとして役立った。定量限界（BLQ）を下回る濃度は、F-フラグオプションを用いるビールM3方法を使用して取り扱った。Beal, SL, Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2001, 28:481-504。

【0240】

母集団PK/PD方法：母集団非線形混合効果モデリングはNONMEM（バージョン7.3.0、Icon Development Solutions、Ellicott City、MD、USA）を使用して行い、ジーフォートランコンパイラ9.0. NONMEM動作はWings for NONMEM（WFN730、<http://wfn.sourceforge.net>）を使用して実行した。ラプラシアン推定法を使用した。モデルの微分方程式は、ADVAN6 PREDPPサブルーチンを使用して解いた。NONMEMデータ処理およびプロットは、Matlab（登録商標）ソフトウェアバージョン7.0

(The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) で実施した。

【0241】

NONMEM 目的関数の最小値、典型的な適合度診断プロット、ならびに薬物動態パラメーターの精度および変動性推定値の評価を使用して、モデル構築プロセス中に種々のモデルを区別した。

【0242】

母集団 PK/PD モデル：PK/PD モデル（図 1）を使用して、TETA、MAT および DAT 濃度ならびに尿中に排泄された銅量を記述した。これは、TETA についての一次の吸収、2 コンパートメント体内動態モデルならびに MAT および DAT についての懸垂曲線 1 コンパートメント体内動態モデルである。一連の移行コンパートメントを使用して、TETA および MAT 濃度間の遅延を記述した。以下の方程式を PK に使用した：

10

【数 1】

$$\frac{dA_T}{dt} = -k_a \cdot A_T \quad (\text{方程式 1})$$

【数 2】

$$V_{P,T} \cdot \frac{dC_{P,T}}{dt} = \text{CONV} \cdot F \cdot F_{P/S} \cdot k_a \cdot A_T - Q_T \cdot C_{P,T} + Q_T \cdot C_{T,T} - CL_T \cdot C_{P,T} \quad (\text{方程式 2})$$

20

$$V_{T,T} \cdot \frac{dC_{T,T}}{dt} = Q_T \cdot C_{P,T} - Q_T \cdot C_{T,T} \quad (\text{方程式 3})$$

$$\frac{dA_{1,M}}{dt} = fr_M \cdot CL_T \cdot C_{P,T} - 3/MTT \cdot A_{1,M} \quad (\text{方程式 4})$$

$$\frac{dA_{2,M}}{dt} = 3/MTT \cdot (A_{1,M} - A_{2,M}) \quad (\text{方程式 5})$$

$$\frac{dA_{3,M}}{dt} = 3/MTT \cdot (A_{2,M} - A_{3,M}) \quad (\text{方程式 6})$$

30

$$V_{P,M} \cdot \frac{dC_{P,M}}{dt} = 3/MTT \cdot A_{3,M} \cdot \frac{188}{146} - CL_M \cdot C_{P,M} \quad (\text{方程式 7})$$

$$V_{P,D} \cdot \frac{dC_{P,D}}{dt} = fr_D \cdot CL_M \cdot C_{P,M} \cdot \frac{233}{188} - CL_D \cdot C_{P,D} \quad (\text{方程式 8})$$

【0243】

40

方程式 1～8 の初期条件は： $A_T(0) = D$ ； $C_{P,T}(0) = 0$ ； $C_{T,T}(0) = 0$ ； $C_{P,M}(0) = 0$ ； $A_{1,M}(0) = 0$ ； $A_{2,M}(0) = 0$ ； $A_{3,M}(0) = 0$ ；および $C_{P,D}(0) = 0$ である。F は、TETA (Syprine) の推測されるバイオアベイラビリティを表示し； $F_{P/S}$ は、Syprine に対する $PX811019$ の相対的バイオアベイラビリティを表示し； $C_{P,T}$ 、 $C_{P,M}$ 、 $C_{P,D}$ は、血漿中における TETA、MAT および DAT の濃度であり； $C_{T,T}$ は、末梢コンパートメント中における TETA の濃度であり； CL_T 、 CL_M 、 CL_D は、TETA、MAT および DAT の全身クリアランスであり； Q_T は、TETA の分布クリアランスであり； $V_{P,T}$ 、 $V_{P,M}$ 、 $V_{P,D}$ は、TETA、MAT および DAT についての分布容積であり； $V_{T,T}$ は、TETA についての末梢分布容積であり；MTT は、TETA および MAT 濃

50

度の間の遅延を説明する平均通過時間である。モデルを0～3つの移行ステップで試験した。 f_{rM} および f_{rT} は、MATに代謝されるTETAおよびDATに代謝されるMATの割合である。TETA、MATおよびDATについての分子質量(146、188および233 g/mol)を使用して、親化合物と代謝物との間の質量変化(つまり、TETA当量)を変換した。CONVは、PX811019については0.5721(250/435)およびSypriineについては1と等しく、PX811019の質量をSypriine当量に変換するために使用した。

【0244】

生成されたモデルの実際のパラメーターは：TETAについては CL_T/F 、 Q_T/F 、 $V_{P,T}/F$ 、 $V_{T,T}/F$ ；MATについては CL_M/F 、 f_{rM} および $V_{P,M}/F$ 、 f_{rM} ；ならびに、DATについては CL_D/F 、 f_{rM}/f_{rD} および $V_{P,D}/F$ 、 f_{rM}/f_{rD} であり、これは、バイオアベイラビリティ(F)が不確かな経口用量の投与ならびにTETAからMATへのおよびMATからTETAへの変換を反映する割合(f_r)の同定不可能性によるものであった。追加のラグ時間(t_{lag})を使用して、経口投薬後に観測されるTETA濃度-時間プロファイルの上昇期における遅延を説明した。半減期の値($t_{0.5}$)は、これらのパラメーターから計算した。

10

【0245】

TETA血漿濃度と銅の尿中排泄との間の線形関係を仮定して、薬力学をモデル化した(Cho H-Y, Blum RA, Sunderland T, Cooper GJS, and Jusko WJ, Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling of a copper-selective chelator (TETA) in healthy adults, J Clin Pharmacol 2009, 49:916-928)：

20

【数3】

$$Cu(t) = \int_{t-1}^t ER_0 \cdot (1 + SL \cdot C_{P,T}(\tau)) \cdot d\tau = \int_{t-1}^t ER_0 + ER_0 SL \cdot C_{P,T}(\tau) \cdot d\tau \quad (\text{方程式 9})$$

式中、 t は、各銅測定に対応する採尿時間を表示し、 $t-1$ は、前回の膀胱排尿であり($t-1$ から t の間の時間範囲は、採尿間隔に対応する)、 $d\tau$ は、積分の変数が時間であることを指し示し、 ER_0 は、ベースライン銅排泄率であり、 SL は、血漿TETA濃度に対する銅排泄率に関する線形勾配値である。

30

【0246】

方程式(9)から、排泄された銅の質量($Cu(t)$)を、各採尿間隔について、銅排泄率上で積分した。グラフ表示では、 $ER(t)$ は、採尿間隔にわたって排泄された銅の量(実験または予測されたモデル)として近似された：

【数4】

$$ER(t) = \frac{Cu(t)}{t - t_{-1}} = \frac{\int_{t_{-1}}^t ER_0 \cdot (1 + SL \cdot C_{P,T}(\tau)) \cdot d\tau}{t - t_{-1}} \quad (\text{方程式 10})$$

40

【0247】

対数正規分布を仮定して、PKパラメーターについての個体間変動性(IIV)および時期間(IOV)変動性をモデル化した：

【数5】

$$P_{ik} = \theta_P \cdot \exp(\eta_{P,i} + \kappa_{P,k}) \quad (\text{方程式 12})$$

50

式中、 P_{ik} は、 i^{th} 個体および k^{th} 時期についてのPK/PDパラメーターのセットであり、 θ_P は、PK/PDパラメーターの母集団推定であり、 η_i (ETA)は、平均0および分散 ω^2 を持つ変量効果であり、 κ_k (KAPPA)は、平均0および分散 π^2 を持つ変量効果である。Fおよび k_a についての母集団変動性の分離モデルは、それらのパラメーターについての時期間変動性を推定することによって仮定した。時期間変動性の2つのレベルは、TETAの各投与に対応すると仮定された。他のパラメーターについては、個体間変動性のみがモデル化された。

【数 2 4 8】

解析において、 k^{th} 時期における i^{th} 個体について、TETA、MATおよびDAT濃度ならびに尿中の銅量の任意の j^{th} 観測、時間 t_j において測定された C_{ijk} は：

10

$$C_{P,T,ijk} = C_{P,T}(P_{ik}, t_j) \cdot (1 + \varepsilon_{ijk,T,prop}) + \varepsilon_{ijk,T,add} \quad (\text{方程式 13})$$

$$C_{P,M,ijk} = C_{P,M}(P_{ik}, t_j) \cdot (1 + \varepsilon_{ijk,M,prop}) + \varepsilon_{ijk,M,add} \quad (\text{方程式 14})$$

$$C_{P,D,ijk} = C_{P,D}(P_{ik}, t_j) \cdot (1 + \varepsilon_{ijk,D,prop}) + \varepsilon_{ijk,D,add} \quad (\text{方程式 15})$$

$$Cu_{ijk} = Cu(P_{ik}, t_j) \cdot (1 + \varepsilon_{ijk,Cu,prop}) + \varepsilon_{ijk,Cu,add} \quad (\text{方程式 16})$$

20

によって定義された【式中、 $C_{P,T}$ 、 $C_{P,M}$ 、 $C_{P,D}$ および Cu は、基本的な構造母集団モデルを反映し（方程式 2、7、8、9）、 P_{ik} は、 i^{th} 個体および k^{th} 時期についての薬物動態パラメーターであり（すなわち、 CL_T/F 、 Q/F 、 $V_{P,T}/F$ 、 $V_{T,T}/F$ 等）、 $\varepsilon_{ijk,add}$ は、加算残差個体内偶発誤差を表す】。 ε_{ijk} が平均0の周囲に対称的に分布しており、すべてのPKおよびPD測定についての分散が σ^2_{add} および σ^2_{prop} によって表示されると仮定された。NONMEM制御ストリームは以下の通りである：

30

【数 7】

\$PROBLEM TETA

\$INPUT ID TIM AMT DV CMT MDV EVID IDPERIOD IND BLQ AGEy BWkg Creat

DOSE

Form GFR M1F2 Period RACE SEQ TIME

\$DATA ..\Data\NonmemData20161118.csv IGNORE=#

40

【数 8】

50

```

$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=6
$MODEL
COMP = (DEPOT, DEFDOSE) ;1
COMP = (PER1)      ;2 TAT
COMP = (PER2)      ;3 TAT
COMP = (MET3)      ;4 MAP
COMP = (MET4)      ;5 DAD
COMP = (CU)        ;6 DAD
COMP = (D1)        ;7 D1
COMP = (D2)        ;8 D2
COMP = (D3)        ;9 D3
$PK
; CONVERT PX811019 DOSE TO SYPRINE EQUIVALENTS
CONV=1
IF (FORM.EQ.0) CONV=250/437
DOSECONV=DOSE*CONV ; Syprine equivalents
FORX=1;
IF (FORM.EQ.0) FORX=THETA(1) ; relative bioavailability PX811019/SYPRINE
ALAG1X = THETA(2)      ; ALAG for SYPRINE
IF (FORM.EQ.0) ALAG1X=THETA(3) ; ALAG for PX811019
KAX = THETA(4)          ; KA for SYPRINE
IF (FORM.EQ.0) KAX=THETA(5) ; KA for PX811019
; IOV
FVAR1 = DEXP(ETA(14)) ; 1
FVAR2 = DEXP(ETA(15)) ; 2
KAVAR1 = DEXP(ETA(16)) ; 1
KAVAR2 = DEXP(ETA(17)) ; 2
IF (PERIOD.EQ.1) FVAR=FVAR1
IF (PERIOD.EQ.2) FVAR=FVAR2
IF (PERIOD.EQ.1) KAVAR=KAVAR1
IF (PERIOD.EQ.2) KAVAR=KAVAR2

```

【数 9】

; TETA

ALAG1= ALAG1X *DEXP(ETA(1))

KA =KAX *KAVAR*DEXP(ETA(2))

VT = THETA(6) *DEXP(ETA(3))

CLTM = THETA(7) *DEXP(ETA(4))

VTT=THETA(8)*(1+THETA(21)*(DOSECONV-750))*DEXP(ETA(5))

QT = THETA(9) *DEXP(ETA(6)); MAT

MTT = THETA(10)*DEXP(ETA(7))

VM = THETA(11)*DEXP(ETA(8))

CLMD = THETA(12)*DEXP(ETA(9))

; DAT

VD=THETA(13)*DEXP(ETA(10))

CLD=THETA(14)*DEXP(ETA(11))

; CU

BES=THETA(15)*DEXP(ETA(12))

ALP=THETA(16)*DEXP(ETA(13))

K23=QT/VT

K32=QT/VTT

K50=CLD/VD

K24=CLTM/VT

K45=CLMD/VM

K74=3/MTT

\$DES

CTETA=A(2)/VT

DADT(1) = - KA*A(1)

DADT(2) = CONV*FORX*FVAR*KA*A(1) - K23*A(2) + K32*A(3) - K24*A(2)

DADT(3) = K23*A(2) - K32*A(3)

DADT(4) = K74*A(9)*188/146 - K45*A(4)

DADT(5) = K45*A(4)*230/188 - K50*A(5)

DADT(6) = BES + ALP * CTETA

DADT(7) = K24*A(2) - K74*A(7)

【数 1 0】

10

20

30

40

50

```

DADT(8) = K74*A(7) - K74*A(8)
DADT(9) = K74*A(8) - K74*A(9)
$ERROR
TETACONC=A(2)/VT
LLOQ_TETA = 5/1000
LLOQ_MAT = 5/1000 LLOQ_DAT = 5/1000
IF (BLQ.EQ.0.AND.CMT.EQ.2) THEN
IPRE = A(2)/VT
IRES = DV-IPRE
W=SQRT(0.00001**2+(THETA(17)*IPRE)**2)
IWRE = (DV-IPRE)/W
Y=IPRE+W*ERR(1)
ENDIF
IF (BLQ.EQ.1.AND.CMT.EQ.2) THEN
IPRE = A(2)/VT
IRES = DV-IPRE
W=SQRT(0.00001**2+(THETA(17)*IPRE)**2)
DUM=(LLOQ_TETA-IPRE)/W
CUMD=PHI(DUM) F_FLAG=1
Y=CUMD
ENDIF
IF (BLQ.EQ.0.AND.CMT.EQ.4) THEN
IPRE = A(4)/VM
IRES = DV-IPRE
W=SQRT(0.00001**2+(THETA(18)*IPRE)**2)
IWRE = (DV-IPRE)/W
Y=IPRE+W*ERR(2)
ENDIF
IF (BLQ.EQ.1.AND.CMT.EQ.4) THEN
IPRE = A(4)/VM
IRES = DV-IPRE

```

【数 1 1】

W=SQRT(0.00001**2+(THETA(18)*IPRE)**2) DUM=(LLOQ_MAT-IPRE)/W

CUMD=PHI(DUM)

F_FLAG=1

Y=CUMD

ENDIF

IF (BLQ.EQ.0.AND.CMT.EQ.5) THEN

IPRE = A(5)/VD

IRES = DV-IPRE

W=SQRT(0.00001**2+(THETA(19)*IPRE)**2)

IWRE = (DV-IPRE)/W

Y=IPRE+W*ERR(3)

ENDIF

IF (BLQ.EQ.1.AND.CMT.EQ.5) THEN

IPRE = A(5)/VD

IRES = DV-IPRE

W=SQRT(0.00001**2+(THETA(19)*IPRE)**2)

DUM=(LLOQ_DAT-IPRE)/W

CUMD=PHI(DUM) F_FLAG=1

Y=CUMD

ENDIF

IF (CMT.EQ.6) THEN

IPRE = A(6)

IRES = DV-IPRE W=SQRT(0.00001**2+(THETA(20)*IPRE)**2)

IWRE = (DV-IPRE)/W

Y=IPRE+W*ERR(4)

ENDIF

;TETA

\$THETA (0,0.746) ; F_RELATIVE

\$THETA (0,0.083) ; ALAG1_SYPRINE

\$THETA (0,0.100) ; ALAG1_PX811019

\$THETA (0,1.72) ; KA_SYPRINE

【数 1 2】

10

20

30

40

50

\$THETA (0,1.20) ; KA_PX811019
 \$THETA (0,376.) ; VT
 \$THETA (0,147.) ; CLTM
 \$THETA (0,1160.) ; VTT
 \$THETA (0,42.1) ; QT
 ; MAT
 \$THETA (0,0.549) ; MTT 10
 \$THETA (0,395.) ; VM
 \$THETA (0,75.8) ; CLMD
 ;DAT
 \$THETA (0,179.) ; VD
 \$THETA (0,306.) ; CLD ; CU
 \$THETA (0,0.592) ; ER0
 \$THETA (0,22.9) ; ER0*SL
 \$THETA (0.001) ; VT-DOSE 20
 ; ERROR MODELS
 \$THETA (0,0.456) ; PROPT
 \$THETA (0,0.227) ; PROPM
 \$THETA (0,0.196) ; PROPD
 \$THETA (0,0.542) ; PROPCU
 \$OMEGA 0 FIX ; ALAG1
 \$OMEGA 0 FIX ; KA \$OMEGA 0.0141 ; VT
 \$OMEGA 0.0213 ; CLTM 30
 \$OMEGA 0.0626 ; VTT \$OMEGA 0 FIX ; QT
 \$OMEGA 0 FIX ; MTT
 \$OMEGA BLOCK(2) ; VM-CLMD
 0.25
 0.1 0.157
 \$OMEGA BLOCK(2) ; VD-CLD
 0.694
 0.1 0.127 40

【数 1 3】

\$OMEGA 1.26 ; ER0
 \$OMEGA 0.282 ; ER0*SL
 \$OMEGA BLOCK(1) 0.20 ;FVAR
 \$OMEGA BLOCK(1) SAME
 \$OMEGA BLOCK(1) 0.60 ;KA OCC
 \$OMEGA BLOCK(1) SAME
 \$SIGMA 1. FIX ;FIX
 \$SIGMA 1. FIX ;FIX
 \$SIGMA 1. FIX ;FIX
 \$SIGMA 1. FIX ;FIX
 \$ESTIMATION METHOD=COND INTER NOABORT MAXEVAL=9999 NSIG=2
 SIGL=7 PRINT=2 LAPLACIAN NUMERICAL SLOW
 MSFO=
 \$COV UNCONDITIONAL SLOW
 \$TABLE ID TIME EVID IPRE IWRE IRES AMT BLQ CWRES CMT TIM MDV
 NOPRINT ONEHEADER FILE=SDTAB.BLE
 \$TABLE ID ALAG1 KA VT VTT QT VM VD CLD BES MTT FVAR KAVAR ALP
 CLTM CLMD ETA1 ETA2 ETA3 ETA4 ETA5 ETA6 ETA7 ETA8 ETA9 ETA10 ETA11
 ETA12
 ETA13
 NOAPPEND NOPRINT ONEHEADER FILE=PATAB.BLE
 \$TABLE ID AGEy BWkg Creat DOSE DOSECONV GFR
 NOAPPEND NOPRINT ONEHEADER FILE=COTAB.BLE
 \$TABLE ID M1F2 Period RACE SEQ Form
 NOAPPEND NOPRINT ONEHEADER FILE=CATAB.BLE

10

20

30

【 0 2 4 9 】

40

視覚的な予測確認：モデル性能は、視覚的な予測確認（VPC）を利用して評価した。VPCは、最終パラメータ推定値〔7－9〕でシミュレートした1000個のデータセットに基づき、計算した。VPCは、長期にわたる観測データに対する予測データの比較を可能にする。この研究において、第10、第50および第90パーセンタイルを使用して、データおよびVPC予測をまとめた。VPCは、長期にわたる観測データを用いた予測から取得される信頼区間の比較を可能にする。観測データからの対応するパーセンタイルが、予測から導出された90%信頼区間外となる場合、これはモデルの誤設定を指し示す。

【 0 2 5 0 】

共分散分析：この作業の1つの目的は、Syprine（登録商標）に対するPX81

50

1019として与えられたTETAについて、考えられるPK/PD差異を特徴付けることであった。故に、すべての吸収関連パラメーター（ラグ時間および k_a ）が、各製剤について別個に推定された。モデル構築プロセス中に何らかの反証が見つからない限り、他のパラメーターは薬物製剤間で同一であると仮定された。

【0251】

他の考えられる関係は、それらの潜在的な効果を同定するためにPK/PDパラメーター（エータ（ η ）またはカップ（ κ ））の個体（事後）推定値が利用可能な共変量（体重、年齢、eGFR、性別、用量、シーケンス、期間、製剤）に対してプロットされる、標準的な共分散分析を使用して求めた。関係が見つかった場合、すべての記録値は以下の回帰モデル：

$$P_{ik} = \theta_{P1} (1 + \theta_{P2} (COV_{ik} - COV_{median})) \exp(\eta_{P,i} + \kappa_{P,k}) \quad (\text{方程式17})$$

を利用して記述され、式中、 θ_{P1} および θ_{P2} は回帰係数である。連続変数は、それらの中央値である COV_{median} を中心に展開され、故に、 θ_{P1} が、中央値共変量を持つ典型的な患者についてのパラメーター推定値を表すことを可能にする。インジケータ変数に基づくモデルにはカテゴリ共変量（性別等）が含まれていた：

【数14】

$$P_{ik} = \begin{pmatrix} \theta_{P1} & \text{if } IND_{ik} = 0 \\ \theta_{P2} & \text{if } IND_{ik} = 1 \end{pmatrix} \cdot \exp(\eta_{P,i} + \kappa_{P,k}) \quad (\text{方程式18})$$

式中、INDは、共変量が存在する場合には1、そうでなければ0の値を有する、インジケータ変数である。2つの階層モデルから取得されたNONMEM目的関数（OFV）の最小における差異（尤度比）は、およそ χ^2 乗分布である（Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-Part 2: Introduction to pharmacokinetic modeling methods, CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology 2013, 2, e38）。共変量検索中に、適切な方程式をベースモデルに追加することにより、各共変量の効果を検査した。モデル間のOFVにおける差異が1自由度について合計3.84に達した場合、その共変量がベースモデルに含まれることが統計的に有意（ $p < 0.05$ ）であるとみなされた。すべての有意な共変量が追加されるまで、このプロセスを繰り返した。次いで、1つの共変量を一度に除去することによって、後ろ向き消失を実施した。最も重要性の低い共変量は、OFVにおける差異が6.63よりも大きい（ $p < 0.01$ に対応する）のでない限り、OFVに従うモデルから脱落した。最終モデルは、共変量がそれ以上モデルから除外され得ない場合に確立された。

【0252】

結果および考察

18人の対象から解析されたデータは、TETA、MATおよびDATのそれぞれについて714の血漿濃度測定、ならびに尿中における455の銅測定を含有していた。定量限界（BQL）を下回る124（17.4%）のTETA、113（15.8%）のMATおよび187（26.2%）のDAT測定があった。

【0253】

表7は、対象の特徴および利用可能な共変量の概要を提示する。

10

20

30

40

50

【表 7】
表 7. 対象の人口学的特徴。

パラメーター、単位	すべての対象、 中央値[範囲]または数
年齢、歳	34 [20 – 48]
体重、kg	75 [57.3 – 93.6]
糸球体濾過量(eGFR)、ml/min	121.5 [91.3 – 158.8]
男性/女性	9/9

10

【0254】
9 人の男性および 9 人の女性の群の年齢の中央値は 34 歳であり、20～48 歳の範囲であった。体重は、57.3～93.6 kg までの範囲であった。すべての対象は正常な腎臓機能を有し、推定される糸球体濾過量（eGFR）は 91.3～158.8 ml／分の範囲内であった。

20

【0255】
実施例 2 の表 6 は、伝統的なノンコンパートメント（NCA）解析を使用して、TETA、MAT および DAT の主要な曝露指標の概要を提供する。C_{max} および AUC 値から、これらの等モル用量の TETA は、PX811019 として投与された場合に、より低い濃度のこれら 3 つの化合物を生成することが明白である。しかしながら、NCA は後の時間の BLQ 値を適切には説明しないことから、そのようなものに依存する任意のパラメーター（例えば、t_{0.5}）は歪曲されている場合がある。この研究は、用量範囲、ならびに親薬物、2 つの代謝物、および銅排泄の合同測定を含んでいたため、この母集団ベースの解析は、2 つの塩形態をこの全体的でより一般化された方式で比較するように制定された。

30

【0256】
最初に、PK／PD モデルを使用して、健康な志願者における複数回投薬研究からのデータを記述した。これは、TETA の PK に一次の吸収を用いる 2 コンパートメント体内動態モデルである。TETA の代謝物を、懸垂曲線代謝（TETA→MAT→DAT）を仮定してモデル化した。加えて、3 つの移行ステップを使用して、TETA および MAT 濃度の間の遅延をモデル化した。MAT および DAT 血漿濃度の両方について、1 コンパートメント体内動態モデルを仮定した。尿中の銅を、以前に見つかったような TETA 血漿濃度との直接線形接続としてモデル化した。Cho, H-Y, et al., Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling of a copper-selective chelator (TETA) in healthy adults, J Clin Pharmacol 2009, 49:916-928。

40

【0257】
Cho, H-Y, et al. モデルに以下の修正が適用された：（i）残差誤差モデルの追加部分は必要なかった；（ii）この研究におけるより大きい変動性により、ER₀（ベースライン銅排泄率）についての個体間変動性の推定が含まれた；（iii）方程式（9）の、独立パラメーターとしての ER₀ および SL・ER₀ への再パラメーター化；（iv）MAT および DAT についての見かけの分布容積およびクリアランスの間の相関の包含；（v）この研究の中心的な目的の一部として吸収速度定数についての IOV をモデル化すること；ならびに（vi）TETA 末梢分布容積の用量依存性が見られた。NONMEM 目的関数および視覚的な予測確認によって判断したところ、それらのステップのそれぞれはモデル当てはめを大幅に改善した。

【0258】

50

研究全体にわたる T E T A、M A T および D A T の血漿濃度ならびに銅排泄の実験データおよびモデル当てはめを、対象のそれぞれについてグラフ化した（対象グラフ）。

【0259】

推測される全身バイオアベイラビリティ（F）および吸収速度定数におけるモデリング時期間変動性を、T E T A 薬物動態における全体的な対象内変動を説明するための代用物として使用した。時期間変動性のそのような包含は、母集団パラメーター推定値におけるバイアスを回避する。Bergstrand, M, et al., Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models AAPS J. 2001, 13: 143-151。

【0260】

対象グラフにおけるモデル当てはめは、最終 P K モデルが測定濃度および P D 応答を正確に記述したことを示した。最終モデルについて典型的な適合度診断プロットを用意した。観測された濃度に対する個体および母集団の予測は同一性の線の付近に比較対称的に分布しており、個体の予測される濃度に対するおよび時間に対する個体の重み付き残差は、いかなる傾向も示さず、ゼロ付近に比較均一に分布して、P K データを定量化する際に良好なモデル性能を指し示している。

【0261】

T E T A、M A T および D A T 濃度ならびに尿中に排泄された銅量についての V P C プロットを使用して、モデルおよび当てはめられたパラメーターの特性を評定した。V P C プロットは、データの中心傾向および特定の試料採取時間における変動性の両方が再捕捉されただけでなく、データ点のほとんどが 90% 信頼区間内にあることを指し示した。L L O Q を下回る濃度の測定および割合に関して、モデル当てはめにおける主要な誤設定はなかった。

【0262】

T E T A および代謝物についてのモデル当てはめ母集団 P K / P D パラメーターを以下の表 8 A ~ 8 D に収載する。

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8. 最終モデルに基づく対象間(B)、時期間(C)、および残差誤差分散推定値(D)を伴う、最終母集団 PK/PD パラメーター(A)の概要

パラメーター、 単位	記述	推定値(%CV) [縮小]
A. 母平均		
$\theta - FP/S$	相対的バイオアベイラビリティ (PX811019/Syprine)	0.745 (6.0)
$\theta - t_{lag, h}$ (Syprine)	Syprine についての吸収ラグ時間	0.083 (0.3)
$\theta - t_{lag, h}$ (PX811019)	PX811019 についての吸収ラグ時間	0.239 (1.4)
$\theta - k_a, h^{-1}$ (Syprine)	Syprine についての吸収速度定数	1.74 (55.1)
$\theta - k_a, h^{-1}$ (PX811019)	PX811019 についての吸収速度定数	1.19 (31.1)
$\theta - V_{P,T}/F, L$	TETA についての見かけの中心容積	326 (15.0)
$\theta - CL_{T/F}, L/h$	TETA についての見かけの全身クリアランス	141 (11.1)
$\theta - Q_T/F, L/h$	TETA についての見かけの分布クリアランス	39.2 (12.1)
$\theta - V_{T,T}/F, L$	750mg 用量(Syprine 当量)のための TETA につ いての見かけの末梢容積	1210 (11.8)
$\theta - (V_{T,T}/F - \text{用量}),$ L/100mg	TETA 用量(Syprine 当量)と $V_{T,T}/F$ との間の関 係における回帰パラメーター	0.0637 (17.3)
$\theta - MTT, h$	MAT 形成についての平均通過時間	0.381 (34.2)
$\theta - V_{P,M}/F/fr_M, L$	MAT についての見かけの容積	426 (9.8)
$\theta - CL_M/F/fr_M, L/h$	MAT についての見かけの全身クリアランス	76.2 (6.5)
$\theta - V_{P,D}/F/fr_M/fr_D, L$	DAT についての見かけの容積	197 (17.7)
$\theta - CL_D/F/fr_M/fr_D, L/h$	DAT についての見かけの全身クリアランス	306 (9.0)
$\theta - ER_a, \mu g/h$	ベースライン銅排泄率	0.581 (28.7)
$\theta - SL \cdot ER_a$ (mg/L) $^{-1}$ ($\mu g/h$)	TETA および Cu 排泄率の間の勾配	24.3 (17.4)
A. 個体間変動性		
$\omega^2 - V_{P,T}/F, \%$	$V_{P,T}/F$ の個体間変動性	16.3 (27.9) [22.3]
$\omega^2 - CL_{T/F}, \%$	$CL_{T/F}$ の個体間変動性	10.3 (41.4) [22.0]

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

$\omega^2 - V_{T,T}/F, \%$	$V_{T,T}/F$ の個体間変動性	13.5 (33.6) [30.9]
$\omega^2 - V_{P,M}/F/fr_M, \%$	$V_{P,M}/F/fr_M$ の個体間変動性	55.1 (17.4) [2.7]
$\omega^2 - CL_M/F/fr_M, \%$	$CL_M/F/fr_M$ の個体間変動性	41.5 (15.1) [2.9]
$\omega^2 - CL_D/F/fr_M/fr_D, \%$	$CL_D/F/fr_M/fr_D$ の個体間変動性	55.9 (18.1) [1.5]
$\omega^2 - V_{P,D}/F/fr_M/fr_D, \%$	$V_{P,D}/F/fr_M/fr_D$ の個体間変動性	86.8 (29.4) [2.7]
$\omega^2 - ER_0, \%$	ER_0 の個体間変動性	112 (24.6) [5.9]
$\omega^2 - SL \cdot ER_0, \%$	$SL \cdot ER_0$ の個体間変動性	58.1 (25.1) [7.8]
Cor_1	$V_{P,M}/F/fr_M$ と $CL_M/F/fr_M$ との間の相関	0.927
Cor_2	$V_{P,D}/F/fr_M/fr_D$ と $CL_D/F/fr_M/fr_D$ との間の相関	0.789
B. 時期間変動性		
$\pi^2 - k_a, \%$	k_a の時期間変動性	69.4 (57.6) [16.3]
$\pi^2 - F, \%$	F の時期間変動性	43.7 (17.3) [5.5]
C. 残差変動性		
$\sigma^2_{prop,T}, \%$	TETA についての比例残差誤差変動性	38.1 (7.5) [2.6]
$\sigma^2_{prop,D}, \%$	MAT についての比例残差誤差変動性	23.8 (7.3) [4.9]
$\sigma^2_{prop,M}, \%$	DAT についての比例残差誤差変動性	19.0 (4.0) [4.7]
$\sigma^2_{prop,Cu}, \%$	Cu についての比例残差誤差変動性	56.6 (5.4) [1.8]

【 0 2 6 3 】

PK / PD パラメーター、対象間、時期間および残差誤差分散はいずれも、57.6% よりも小さい CV 値で十分に推定された。見かけの平均中心分布容積は、TETA については 326 L、MAT については 426 L、および DAT については 197 L であった。対応する見かけのクリアランスは、141、76.2 および 306 L / 時であった。TETA について、見かけの末梢容積は、750 mg 用量では 1210 L であり、見かけの分布クリアランスは 39.2 L / 時であった。Sypri ne（登録商標）に対する $PX811019$ の相対的バイオアベイラビリティは、74.5% であった。吸収速度定数は、 $PX811019$ については 1.19 時間^{-1} および Sypri ne（登録商標）については 1.74 時間^{-1} であり、時間ラグは、0.239 および 0.083 時間であった。

MATへのTETA変換に関連する平均通過時間(MTT)は、MATの外観における短い遅延を反映して、0.381時間であった。ベースライン銅排泄率は、0.581 μg/時であった。銅排泄は、41.8 (mg/L)⁻¹の勾配(SL)でTETA濃度に対して線形に増大した。

【0264】

個体間変動性(IV)は概して適度から中程度であり、中心分布容積のすべて(TETA、MATおよびDATについて16.3%、55.1%および86.8%)、すべての見かけの全身クリアランス(TETA、MATおよびDATについて10.3%、41.5%および55.9%)について、TETA(13.5%)のため、ER₀(112%)のためおよびSL・ER₀(58.1%)のための末梢コンパートメントの容積について、同定することができた。他のパラメーターについては、IVは、モデル構築プロセス中にゼロになる傾向があるかまたは大きい(>50%)縮小が推定されるかのいずれかであったことから、ゼロに固定された。

10

【0265】

薬物の繰り返し投与は、IOVの発生につながる。このプロセスがモデル構築プロセスに含まれていた場合、モデル当てはめを実質的に改善した。推測されるFおよび吸収速度定数についてのIOVは中等度であり、44%および70%と等しかった。

【0266】

V_T, T/FとSyprine当量で表現されるTETA用量との間に有意な関係(p = 9.0224e-05、ΔOFV = 15.331)が見つかった。モデル予測V_T, T/Fは、750mg用量のTETAから100mg差異ごとに6.37%大した。この要因は、用量に伴う半減期の適度な増大の原因になる場合がある(実施例13の表6)。最終モデルにおいて、IVを伴うパラメーターの個々の値は、20%未満の非常に低い縮小によって指し示される通り、厳密に推定された(その縮小が31%と等しかったV_T, T/Fを除く)。Savic, RM and Karlsson, MO. The importance of shrinkage in empirical Bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. AAPS J. 2009; 11: 558-69.これは、データが、他の共変量関係の検索を可能にする個体の予測されるパラメーターについて情報を与えるものであることを示唆している。体重、年齢、eGFR、性別およびシーケンスの要因の間の関係は、ETAプロット(母平均からの個体推定値の偏差)に基づき、対象の性別に関係するETAのPK/PDパラメーターのETAについての個体推定値を使用して求めた。同様に、製剤および時期の要因の間の関係は、製剤および時期に関係するETAのPK/PDパラメーターのKAPPAプロット(個体平均PKパラメーターからの特定の時期(訪問)における推定値の偏差)に基づいて求めた。これらのデータにおいていかなる傾向も欠如していることは、これらの個体共変量がPK/PDパラメーターにおける残りの原因不明の対象間変動性を説明しないことを指し示す。

20

30

【0267】

時間に対する個体のTETA、MATおよびDAT濃度ならびに銅排泄率も、6人の典型的な対象について合同でグラフ化した。全研究期間にわたる薬物および代謝物濃度ならびに銅排泄率は、すべての対象について同様であり一貫性があるように思われる。

40

【0268】

NCA値との比較のために、モデル当てはめ半減期値を実施例2の表6に追加した。TETAについてのベータt_{0.5}は、用量に伴うV_Tの増大により、用量に伴って18~28~37時間まで増大した。アッセイのLLOQが増大して、この研究で洗い出し期間中により拡張されたかつ信頼性の高い測定を可能にした。このようなV_Tの増大は、通常は、非線形血漿タンパク質結合または薬物濃度に伴う組織結合の増大のいずれかによって説明される。表6(実施例2)にDATおよびMATについて収載されているt_{0.5}値は、これらの化合物が直接投与された場合に期待されるであろう理論上の体内動態速度を反映している。それらの実際の終端勾配は、TETAからの「形成速度により限定された体内動態」によって左右され、そのようなものからデータの全体の合同当てはめのプロセ

50

スにおいて決定される。

【0269】

銅排泄に適用されたPK/PDモデルは、すべての用量にわたって各対象のSypri ne（登録商標）およびPX811019について重ね合わせる、TETA濃度および銅排泄の間の高度に一貫性のある関係を示した。1人の対象が、異常に高いベースラインおよびTETAの影響を受けた銅排泄率を有していた。

【0270】

全体的に見て、コハク酸塩の塩としてのTETAの投与は、74.5%の相対的バイオアベイラビリティとして反映されるより低い全身曝露を除き、二塩酸塩として与えられたTETAと区別できない概して線形特性およびPK/PDプロファイル生成する。2つの形態の吸収動力学は異なっているが、わずかにだけである。PX811019を用いるこれらのデータの予備的分析（実施例2、表6）において観測されたより低いC_{max}およびAUC値は、本発明のコハク酸塩製剤の134%（1/0.745）の量の投与によって補償され得る。そのようなトリエチレンテトラミンニコハク酸塩用量調整後に期待され得るTETAの時間8798に対する濃度は、トリエチレンテトラミン二塩酸塩プロファイルと同じになるはずである。

【0271】

本明細書において記述および特許請求されている発明は、この詳細な開示において明記または記述または参照されているものを含むがこれらに限定されない多くの属性および実施形態を有する。これは、包括的なものであることを意図したものではなく、本明細書において記述および特許請求されている発明は、制限ではなく例証のみを目的として含まれる、この詳細な開示において同定される特色もしくは実施形態にもそれによっても限定されない。

【0272】

本明細書において参照または言及されるすべての特許、刊行物、科学論文、ウェブサイト、ならびに他の文書および資料は、本発明が属する当業者の技能レベルを指し示し、それぞれのそのような参照文書および資料は、参照によりその全体が個々に組み込まれているまたはその全体が本明細書において明記されているかのような程度まで、これにより参照により本明細書に組み込まれる。出願人は、任意のそのような特許、刊行物、科学論文、ウェブサイト、電子的に利用可能な情報、ならびに他の参照資料または文書からのありとあらゆる材料および情報を本明細書に物理的に組み込む権利を留保する。本明細書における任意の出願、特許および刊行物への参照は、妥当な先行技術を構成するまたは世界のあらゆる国における一般常識の一部を形成することの同意でもいかなる形態の提言でもなく、そのように受け取ってはならない。

【0273】

本明細書において記述されている具体的な方法および組成物は、好ましい実施形態の代表であり、例示的なものであり、本発明の範囲に対する限定として意図されていない。他の目的、態様および実施形態は、本明細書を考慮して当業者に想起されるであろうし、特許請求の範囲によって定義される通りの本発明の趣旨内に包含される。故に、例えば、本明細書における各例において、および本発明の実施形態または実施例において、用語「を含む」、「から本質的になる」および「からなる」のいずれも、本明細書において他の2つの用語のいずれかで置きかえてよい。本明細書において例証的に記述されている方法およびプロセスは、異なる順序のステップで好適に実践されてよく、それらは本明細書においてまたは請求項において指示されているステップの順序に必ずしも制限されずとは限らない。また、本明細書でおよび添付の請求項において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上明確に別のことを指示するのではない限り、複数の参照物を含む。いかなる状況下でも、本明細書において具体的に開示されている具体的な実施例または実施形態または方法に特許が限定されると解釈される可能性はない。いかなる状況下でも、いかなる審査官または特許商標庁のいかなる他の職員もしくは従業員によって

為されたいかなる陳述によっても、そのような陳述が出願人らによる回答書面において具体的にかつ但し書きも留保もなしに明示的に採用されているのでない限り、特許が限定されると解釈される可能性はない。

【 0 2 7 4 】

用いられてきた用語および表現は、限定ではなく記述の用語として使用され、そのような用語および表現の使用において、示されているおよび記述されている特色のいかなる均等物またはそれらの部分も除外する意図はないが、特許請求される通りの本発明の範囲内で種々の修正が可能であることが認識される。故に、好ましい実施形態および必要に応じた特色によって本発明を具体的に開示してきたが、本明細書において開示されている概念の修正形態および変形形態が当業者によって行使され得ること、ならびに、そのような修正形態および変形形態は添付の請求項によって定義される通りの本明細書の範囲内であるとみなされることが、理解されるであろう。

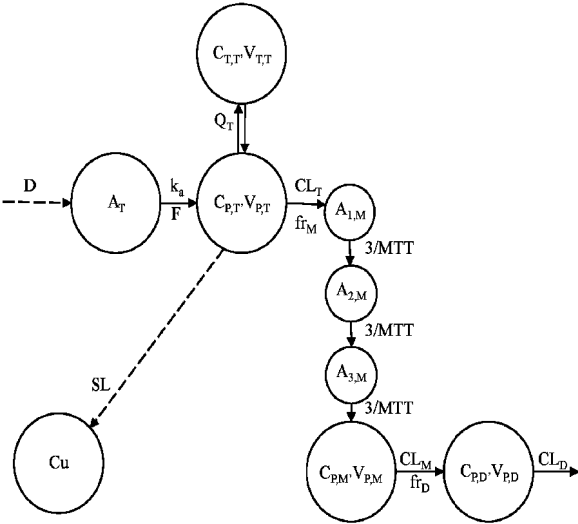
【 0 2 7 5 】

他の実施形態は以下の請求項内である。加えて、本発明の特色または態様がマーカッシュ群の観点から記述される場合、当業者ならば、それによって、本発明がマーカッシュ群の任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループの観点からも記述されていることを認識するであろう。

【 図 面 】

【 図 1 】

FIGURE 1



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 22/19025
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/131; A61K 31/132; A61K 31/194 (2022.01) CPC - A61K 31/132; A61K 31/197; A61K 31/7076		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/0093542 A1 (Cooper) 9 April 2009 (09.04.2009), para[0033]-para[0034], para[0161], para[0048], para[0387], abstract, para[0382], para[0380], para[0567]-para[0588], para[0027], para[0044], para[0426], para[0467], para[0584], para[0059], para[0054], para[0050], para[0056], para[0480]	1-15, 18-27, 29-40, 44-45, 49-52 28, 41-43, 46-48
X	US 2020/0148647 A1 (Philers New Zealand Limited) 14 May 2020 (14.05.2020), para[0198]-para[0199], para[0046], para[0172]	1, 18-17
Y	WO 2017/050271 A1 (Innolife Co., LTD.) 30 March 2017 (30.03.2017), entire document especially abstract, pg 84, para 2, pg 62, para 3, pg 106, para 3, pg 86, para 1	28, 41-43
Y	Keinonen et al. "Stable Analogues of Coenzyme-Substrate Complex of Spermidine/SpermineN1 Acetyltransferase Reaction. Synthesis and Interaction with the Enzyme" Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2014, Vol. 40, No. 2, pp. 1557161, entire document especially Figure 1, Figure 3	46-48
A	US 2013/0108709 A1 (Cooper et al.) 2 May 2013 (02.05.2013), entire document	1-52
A	WO 2006/104396 A1 (Protemix Corporation Limited) 5 October 2006 (05.10.2006), entire document	1-52
A	WO 2017/213524 A1 (Cooper) 14 December 2017 (14.12.2017), entire document	1-52
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 June 2022		Date of mailing of the international search report JUL 0 8 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/19025

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-20, 46-52 are directed towards an article of manufacture comprising a single dose capsule or tablet containing a single fixed dose of triethylenetetramine disuccinate.

Group II: Claims 21-45 are directed towards a method of managing a subject with a disease treatable with a copper chelator.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features of the following reasons:

—Continued on Supplemental Box—

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/19025

---Continuation of Box No. III: Observations Where Unity of Invention is Lacking---

Special Technical Features

Group I requires an article of manufacture comprising a single dose capsule or tablet not required by Group II.

Group II requires a method of managing a subject with a disease treatable with a copper chelator, the method comprising administering to said subject not required by Group I.

Shared Common Features

Groups I-II share the common technical feature of a single fixed dose of triethylenetetramine disuccinate, wherein the fixed dose is selected from the group consisting of about 350 mg, about 584 mg and about 701 mg of triethylenetetramine disuccinate.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2009/0093542 A1 to Cooper (hereinafter Cooper).

Cooper teaches a single fixed dose (para[0387] ... The doses described herein, may be administered in a single dose...) of triethylenetetramine disuccinate (para[0033] ... Suitable copper antagonist salts include... Triethylenetetramine disuccinate is presently most preferred...), wherein the fixed dose is selected from the group consisting of about 350 mg, about 584 mg and about 701 mg of triethylenetetramine disuccinate (para[0382] ... In some embodiments of the invention, a therapeutically effective amount of a copper antagonist...about 300 mg to about 700 mg or about 300 mg to about 600 mg per day...).

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I-II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	39/04	(2006.01)	A 6 1 P	39/04
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フォーチュナク, ジョゼフ

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 9 0 5 - 4 5 1 6, シルバー スプリング, カントリーサイ
ド コート 6

(72)発明者 クーパー, ガース

ニュージーランド国 1 0 2 1 オークランド, グレー リン, クラマー ロード 2

(72)発明者 クーパー, マーガレット

ニュージーランド国 1 0 2 1 オークランド, グレー リン, クラマー ロード 2

F ターム (参考)

4C076 AA36 AA53 BB01 CC01 CC11 CC15 CC21 CC27 DD59N DD60N
FF31 FF34

4C084 AA19 NA05 ZA161 ZA221 ZA361 ZA451 ZA591 ZB261 ZC202 ZC351
ZC371 ZC511

4C206 AA01 AA02 FA01 KA15 MA01 MA04 MA55 MA57 MA72 NA05
NA11 NA12 NA14 ZA16 ZA22 ZA36 ZA45 ZA59 ZB26 ZC35 ZC37
ZC51